Ostin C. Mungiu
(sub redacția)

ALGEZIOLOGIE
ŞI
FARMACOTERAPIE

Zilele Medicamentului Ediția a XV-a
Textele lucrărilor
18 - 20 mai 2006

Editura Gr. T. Popa
Iaşi

COMITETUL ŞTIINŢIFIC AL MANIFESTĂRII

Acad. Ion Haulica – preşedinte de onoare
Prof. Dr. Ostin C. Mungiu – preşedinte
Prof. Dr. Ion Fulga – Bucuresti
Prof. Dr. Şandor Vlaicu – Cluj
Prof. Dr. Mărioara Monea – Tg. Mureş
Prof. Dr. Corneliu Neamţu – Iaşi
Prof. Dr. Stela Goţia – Iaşi
Conf. Dr. Lucian Miron – Iaşi
Prof. Dr. Mircea Pavelescu – Iaşi
Conf. Dr. Ingrid Miron – Iaşi
Prof. Dr. Mihai Dinu Scutariu - Iaşi

COMITETUL DE ORGANIZARE

Prof. Dr. Ostin C. Mungiu – preşedinte
Prof. Dr. Corneliu Neamţu
Prof. Dr. Mircea Pavelescu
Conf. Dr. Lucian Miron
Prof. Dr. Stela Goţia
Prof. Dr. Carmen Stadoleanu
Conf. Dr. Xenia Patraş
Şef lucr. Dr. Elena Albu
Dr. Biol. Georgeta Dunărea Ionescu
Asist. dr. Irina M. Jaba
Asist. dr. Liliana Tarţău
Asist. dr. Victor Cojocaru
Prep. Dr. Bogdan Ionel Tamba – secretar ştiinţific
Teh. Adriana Negru – secretar tehnic
Dr. Andrei Neamţu
Dr. Magdalena Leon
Dr. Gabriela Damean

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
ZILELE MEDICAMENTULUI. CONFERINŢA NAŢIONALĂ (15 ; 2006 ; Iaşi)
Algeziologie şi farmacoterapie : a XV-a ediţie a "Zilelor medicamentului": 18-20 mai 2006, Iaşi / sub red. Ostin C. Mungiu. – Iaşi: Editura Gr. T. Popa, 2006
ISBN (10) 973-7906-90-X ; ISBN (13) 978-973-7906-90-8

I.Mungiu, Ostin C. (ed.)

615.01:615.212(063)

Tehnoredactare şi multiplicare: Prep. Dr. Bogdan Tamba, Tehn. Adriana Negru

CUPRINS

Cuvânt înainte.. 5

Omagiu Academicianului Ion Enescu................................ 7

Laboratorul Central de Testare a Medicamentului, 20 de ani de activitate.. 9

Centrul de studiu si terapie a durerii - cinci ani de activitate.. 17

Centrul de cercetari experimentale fiziofarmacologice celulare şi integrative – prezentare................................ 23

Educație medicală continuă: farmacologie şi algeziologie.. 27

Durerea la copil.. 77

Algeziologie.. 133

Medicamentul de la origine la clinică.............................. 217

Index alfabetic al autorilor.. 303

Cuvânt înainte

Academician I. Haulică

De un număr bun de ani, colegii de la Catedra de Farmacologie-Algeziologie a U.M.F. Iaşi scriu istorie prin acţiunile întreprinse şi realizările obţinute atât pe plan didactico-ştiinţific cât şi prin manifestările pe care le organizează. Tipic din acest punct de vedere este cazul colegului prof. dr. O. C. Mungiu, care înfiinţând în urmă cu 20 ani Laboratorul Central de Testare a Medicamentului, a iniţiat şi organizat manifestări ştiinţifice anuale intitulate „Zilele Medicamentului" ajunse în acest an la a 15-a ediţie. Acestea au prilejuit utile informaţii şi schimburi de idei noi între farmacologii şi clinicienii din toată ţara şi adeseori şi din străinătate. De un succes deosebit s-au bucurat cele patru ediţii ale întâlnirilor româno-israeliene.

Acumulând vaste cunoştinţe şi o bogată experienţă în domeniul actual şi controversat al fiziologiei, fiziopatologiei şi farmacoterapiei durerii, prof. Mungiu a înfiinţat în anul 2001 Centrul de Studiu şi Terapie a durerii la Iaşi, în care îşi desfăşoară activitatea de cercetare tineri doctoranzi de la diferite discipline de profil fizio-farmaco-clinic din centrul nostru universitar.

Pe plan cognitiv a elaborat o gamă variată de scheme şi clasificări originale a substanţelor cu acţiune asupra sistemului nervos şi a introdus o serie de termeni noi în domeniul vast al algeziologiei ca: paraanalgezic, conceptul de farmacologie socială, fenomenul de „înteţire", etc. Este autorul primului Tratat de algeziologie din ţara noastră. Prin activitatea didactico-ştiinţifică desfăşurată şi realizările obţinute a izbutit să impună algeziologia ca disciplină în învăţământul superior la Facultatea de Medicină a U.M.F. „Gr. T. Popa" din Iaşi atât pentru studenţi cât şi în învăţământul postuniversitar. Sunt realizări care contribuie la afirmarea şcolii medicale ieşene, demonstrând că faptele definesc omul şi în cazul prof. dr. O. C. Mungiu. Îl felicit sincer pentru tot ce înfăptuieşte şi îi doresc noi realizări în continuare pe toate planurile.

Academician Ion Enescu
(1884 – 1972)

Omagiu postum

Ostin C. Mungiu şi Gabriel Ungureanu

Profesorul Ion Enescu este una dintre figurile luminoase ale Facultăţii de Medicină din Iaşi, remarcându-se atât la conducerea catedrei de Farmacologie dar mai ales, la cea de Medicină internă cu profil de clinică terapeutică.

Absolvent al Liceului Internat „C. Negruzzi Iaşi, unde a avut dascăli remarcabili ca: Garabet Ibrăileanu, Petre Bogdan, Dragomir Hurmuzache, Mihai Carp,

Tânărul Ion Enescu şi-a continuat studiile la Facultatea de Medicină din Bucureşti între anii 1906-1912. În această facultate i-au fost profesori savanţi iluştri precum Victor Bebeş, Toma Ionescu, Ion Cantacuzino, Gheorghe Marinescu. A fost extern (1904-1907) şi intern 1907-1911) al spitalelor din Bucureşti. Ulterior (1913-1915) a beneficiat de specializări la Berlin unde şi-a împărţit activitatea între Institutul de Anatomie Patologică condus de Prof. Orth şi clinica profesorului Krause, iar apoi la Viena unde i-au fost maeştri doi celebri cardiologi - Wenkenbach şi Rothberger.

Întors în ţară a activat un timp ca asistent şi şef de lucrări la profesorul Danielopolu, de unde a trecut ca medic primar la Spitalul Central din Chişinău.A devenit titular la catedra de Farmacologie a Facultăţii de Medicină din Iaşi, pe care a onorat-o între anii 1924-1928.

Ne face plăcere să subliniem faptul că pe lângă cunoştinţele de specialitate prezentate studenţilor, profesorul transmitea şi convingerile sale despre lume şi viaţă. Astfel, în lecţia de deschidere la cursul de Farmacologie în anul universitar 1926-27, intitulat „Otrăvurile inteligenţei” maestrul, după ce trecuse în revistă efectele opiului, alcoolului etilic, cocainei şi a altor droguri, spunea în încheiere: „Pe lângă plăcerile rezultate din satisfacerea cerinţelor animalice omul poate avea plăceri de ordin superior, în urma unei emoţii plăcute, plăceri artistice, intelectuale. Toate acestea dacă nu corespund satisfacerii unei cerinţe imediate sunt cel puţin în legătură strânsă cu dezvoltarea şi perfecţionarea individului ... Plăcerea produsă de otravă are la bază numai iluzia, înşelarea sau degradarea noastră”

Cât de actuală a rămas această afirmaţie !

Ulterior a trecut la catedra de Clinică Terapeutică a Facultăţii de Medicină fapt realizat din anul 1927.Prof. Ion Enescu avea să rămână în această clinică, pe care a condus-o cu competenţă şi strălucire până în anul 1963.

Merită de remarcat faptul că în pregătirea şi formarea savantului Ion Enescu s-au împletit armonios cunoştinţele morfologice acumulate la Berlin cu cele farmacologice căpătate în perioada cât a lucrat sub conducerea profesorului Danielopolu. Toate acestea explică de ce a onorat cu înalt profesionalism clinica

Terapeutică, clinică la care de regulă studenţii valorifică toate cunoştinţele căpătate în cursul anterior de farmacologie.

Fidel înclinaţiei către cardiologie, însuşită la Viena, profesorul Ion Enescu a creat o clinică nouă profilată pe cardiologie, care în timp a devenit şcoală de cardiologie de importanţă naţională. Aici maestrul Ion Enescu a avut discipoli care, odată cu trecerea timpului au devenit conducătorii celorlalte clinci de medicină internă din Iaşi.

Menţionăm că şi profesorul Gheorghe Gh. Popovici, remarcabil titular al catedrei de Farmacologie de la Iaşi s-a numărat printre elevii şi colaboratorii maestrului Enescu.

Opera profesorului Enescu axată în special pe aspecte de terapeutică a bolilor interne (cuprinzând şi studii experimentale pe lângă cele clinice) se constituie într-un corp de cunoştinţe remarcabile prin claritate şi putere de sinteză.

De altfel, noi cei care am avut privilegiul de a-i audia cursurile păstrăm în amintire farmecul şi claritatea discursului său precum şi uşurinţa cu care ne transmitea raţionamentele terapeutice.

Vizitele sale la patul bolnavului constituiau un alt prilej de a ne transmite cunoştinţele, cu jovialitate, cu răbdare şi evident, cu înaltă competenţă.

A devenit membru titular a Academiei de Medicină din Bucureşti (1935) şi membru de onoare a Academiei de Ştiinţe Medicale (1969).

Între anii 1911-1965 profesorul a publicat 143 de lucrări dintre care remarcăm: **Terapeutica medicală a bolilor aparatului circulator** (1947), **Terapeutica medicală a bolilor interne** (1948), **Insuficienţa cardiacă** (1960).

În toate publicaţiile sale pe lângă cunoştinţele exhaustive de clinică se remarcă şi o informare farmacologică de excepţie mai ales în domeniul cardiotonicelor, diureticelor şi antireumaticelor.

Toate acestea au contribuit la sporirea prestigiului maestrului care în mod firesc a fost încununat cu onorantul titlu de membru al Academiei Române (membru corespondent (1952) şi membru titular 1955). A fost distins de asemenea cu titlul de „Om de ştiinţă emerit” (1971).

LABORATORUL CENTRAL DE TESTARE A MEDICAMENTULUI
20 ANI DE ACTIVITATE

Dr. Biol. Dunarea G. Ionescu

U.M.F. "Gr.T.Popa" Iaşi

Laboratorul Central de Testare a Medicamentului (LCTM), a luat fiinta in mai 1986, ca unitate autofinantata a Institutului de Medicina si Farmacie Iasi (IMF), pe baza prevederilor Ordinului Ministerului Educatiei si Invatamantului, nr. 6472/noiembrie 1984, si in urma Deciziei Biroului Executiv al Senatului nr. 3454 si 3455 din 20 mai 1086.

De la infiintare, principalele obiective pe care LCTM si le-a propus au fost:

- promovarea cercetarii pe baza de contract prin amplificarea colaborarii cu forurile Industriei de Medicamente
- stimularea activitatii de cercetare privind evaluarea de noi medicamente, prin cercetarea farmacologica a unor produse de sinteza originale, si a unor forme farmaceurice realizate printr-o larga colaborare interdisciplinara si interinstitutionala
- largirea gamei metodologice si de testare farmacologica prin insusirea si punerea la punct a noi metode de cercetare
- aprofundarea specializarii cadrelor existente, cat si formarea de noi cadre specializate in cercetarea farmacologica (doctorate, cursuri de perfectionare, tehnicieni, laboranti, etc.)
- afirmarea pe plan national a cercetarii medicale iesene, cat si pe plan extern prin intocmirea documentatiei pentru export a unor medicamente romanesti
- valorificarea lucrarilor finale ale cercetarii contractuale in monografii si lucrari stiintifice

Referitor la personalul propriu al LCTM, trebuie subliniat de la inceput, fara nici o rezerva, oricat de inconfortabil ar fi pentru unii, faptul ca toata initiativa, dotarea, finantarea pe baza de contracte, perfectionarea, pe scurt functionarea laboratorului si-a asumat-o integral seful LCTM, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu.

In momentul infiintarii LCTM, 1986, organigrama laboratorului, aprobata de Biroul Executiv al Senatului, cuprindea 11 cadre din care 2 cu studii superioare, 5 cu studii medii si 2 cu studii elementare. Cadrele proveneau de la disciplinele Farmacologie, Fiziologie, Anatomie Patologica, si aveau o vechime si experienta in domeniu de 10 ani.

Dupa 3 ani de functionare, colectivul LCTM cuprindea 12 cadre: 4 cu studii superioare (2 chimisti si 2 biologi), 6 cadre cu studii medii si 2 cadre cu studii elementare.

In afara personalului propriu, la LCTM efectuau activitate de integrare 9 cadre didactice de la disciplinele: Farmacodinamie, Fiziopatologie, Histologie si Biochimie.

Colectivul LCTM, in momentul constituirii, poseda o anume experienta in domeniul cercetarii preclinice, experienta imbunatatita si prin alte forme de perfectionare (doctorate, cursuri in domeniile: biochimie, farmacologie, toxicologie, informatica medicala, managementul cercetarii, anatomie patologica, etc.) toate acestea contribuind la inchegarea unei echipe specializate, apreciata pentru profesionalismul sau.

Trebuie facuta lumina si in privinta aspectului de unitate autofinantata a LCTM-ului, aspect ce a generat unele confuzii in timp.

In absenta independentei juridice, LCTM era subordonat IMF-ului, fara a include in schema institutului cadrele laboratorului care erau platite extrabugetar. Astfel toate contractele executate in parteneriat sub egida LCTM, erau patronate de IMF, caruia ii reveneau toate beneficiile financiare.

Conventia functiona unilateral, astfel ca in acest context, inconfortabil pentru personalul laboratorului, LCTM a functionat ca unitate extrem de profitabila pentru IMF.

Desi activitatea laboratorului era intensa si fructuoasa, nestingherind alte compartimente, conducerea si colectivul LCTM au facut fata in perioada 1986-1990 la 20 de incercari de desfiintare a laboratorului.

Doar din considerente istorice merita spus acest lucru, in rest reauacredinta a fost anulata de activitatea si realizarile concrete ale LCTM; dovada cea mai buna fiind rezultatele si faptul ca acum vorbim de 20 ani de activitate neintrerupta a laboratorului.

In 1990, in urma a numeroase demersuri, s-a facut un gest reparator, firesc si echitabil, prin reincadrarea in schema institutului a personalului LCTM, e drept intr-o formula care si-a validat utilitatea prin aportul stiintific si financiar adus universitatii, nu in ultimul rand contribuind la prestigiul universitatii nu numai prin prestatie dar si prin organizarea anuala, incepand din 1991, a manifestarii stiintifice „Ziua Medicamentului" – manifestare care se afla in prezent la a XV-a editie.

Privitor la dotarea LCTM, aceasta a suferit transformari majore de la momentul infiintarii laboratorului pana in prezent. In primul rand trebuie spus ca LCTM a fost organizat in urmatoarele sectoare de activitate: biochimie, farmacodinamie, toxicitate acuta, toxicitate cronica, anatomie patologica, sala de operatie, biblioteca – arhiva si crescatoria de animale.

In momentul infiintarii, laboratorul dispunea de o baza minima de dotare: mobilier si aparatura modesta, sticlarie si reactivi provenite din surplusul unor discipline. Eforturile deosebite depuse inca din primul an de conducerea LCTM, cu concursul rectorului de atunci (Prof. Dr. Lorica Gavrilita), a Prof. Dr. Ioan Haulica, a Prof. Dr. Florin Serban, au facut posibila dotarea cu: fotocolorimetru, microtom, pletismometru, actograf, microscop binocular cu imersie, microscop de cercetare biologica, balanta comparativa, balanta semiautomata, aparat de distilat apa, truse hematologice, sterilizator rapid pentru instrumentar, autoclav pentru farmacie, centrifuga unghiulara, balanta analitica, frigidere, masina de scris, aparat cu ultraviolete, dulap histoteca.

Ca urmare a colaborarii contractuale cu Combinatul de Fire Sintetice Iasi, si la solicitarea conducerii LCTM, a fost posibila dotarea laboratorului cu 2 dulapuri cuprinzand 80 custi „Dr. Chiosa" pentru sobolani, destinate crescatoriei de animale de experienta.

Dupa 1990, lipsa interdictiilor in strategia de achizitionare a facut posibila dotarea pe baza de contract cu numeroase aparate, dispozitive si echipamente performante din import.

Din respect pentru dificultatile parcurse de colectivul LCTM, trebuie spus ca universitatea (la nivel de conducere) nu a avut nici o initiativa (strategie) de dotare a laboratorului, nici inainte nici dupa 1989, cu toate solicitarile noastre.

Activitatea LCTM, timp de 20 ani a fost fructuoasa atat pe plan stiintific, prin afirmarea pe plan national, cat si ca eficienta financiara, ceea ce a permis autodotarea si largirea sferei de activitate.

Pentru argumentarea concreta si pentru o imagine mai completa a activitatii laboratorului, am luat ca reper urmatoarele aspecte: a) dinamica cronologica si valorica a contractelor; b) varietatea tematica abordata; c) colaboratorii; d) studii originale; e) relansarea activitatii.

In perioada 1989-1990 LCTM a incheiat si onorat peste 60 de contracte in valoare totala de peste 9 milioane lei. La acestea se adauga si beneficiile realizate de crescatoria LCTM prin obtinerea, anual, a peste 1200 de animale de experienta prin reproducere dirijata.

Directiile de valorificare a cercetarii efectuate in perioada 1986-1990 au fost:

1) intocmirea documentatiei pentru export a unor medicamente romanesti

2) caracterizarea preclinica a unor derivati originali

3) contributii la realizarea unor medicamente, cercetari concretizate prin inregistrarea a trei brevete in colaborare cu Laboratorul Galenic al Spitalului Militar Iasi, Facultatea de Farmacie Macromoleculara Institutul Politehnic Iasi, Institutul „P. Poni" Iasi

4) evaluarea potentialului toxic al unor substante folosite in procesele tehnologice industriale.

Toate cercetarile si studiile efectuate la LCTM au fost duse la indeplinire cu ajutorul metodologiei testelor de farmacologie si algeziologie.

A. LISTA TESTELOR FARMACOLOGICE

I. Actiuni la nivelul SNC

- teste de comportament (investigare, placa perforata, evaziune)
- actografie
- influentarea somnului cu hexobarbital
- teste ethofarmacologice – ethograma (6 categorii cu 38 componente vizand comportamentul solitar si de grup)
- teste de incapacitate motorie (rota-rod, tractiune, semineu)
- influenta asupra depresiunii reserpinice
- actiunea catatonigena

II Actiuni la nivelul SNV si a musculaturii netede

- influentarea actiunii adrenergice si colinergice la nivelul TA
- actiuni asupra ileonului de sobolan si cobai
- actiuni asupra uterului de cobaita

III. Actiuni la nivelul aparatului cardio-vascular si respirator

- TA centrala si periferica
- EKG
- permeabilitatea capilara
- inregistrarea respiratiei

- tehnica bronhospasmului la cobai

IV. Actiunea asupra diurezei la sobolan

V. Activitatea antiinflamatoare la sobolan (pletismometrie)

VI. Investigarea tolerantei locale

- dupa administrare i.m. (cu microscopie)
- dupa administrare i.v. (cu microscopie)
- dupa administrare cutanata (Cu microscopie)

VII. Teste la nivelul aparatului digestiv

- determinarea propulsiei gastrointestinale (soarece)

VIII. Teste la nivelul ochiului

- actiunea midriatica la iepure
- actiunea antisecretorie lacrimala

IX. Determinari farmacocinetice (iepure, caine)

X. Toxicologie

- determinarea DL 50 la 14 zile (cu AP) la doua specii
- determinarea toxicitatii cronice (6 luni) la sobolan

XI. Genotoxicitate (teratogenie si embriotoxicitate) pe 3 generatii

- selectie genitori (sobolani, soareci)
- selectie femele in functie de varsta si greutate (sobolani, soareci)
- frotiuri vaginale (sobolani, soareci) pentru stabilirea ciclului estral
- imperechere
- frotiuri vaginale pentru stabilirea gestantelor
- evolutia ponderala in timpul gestatiei
- aprecierea parametrilor (dimensiuni, greutate) la puii generatiilor
- indice de fertilitate
- indice de viabilitate
- numar de implantari (soareci, sobolani) dupa administrarea substantei in zilele 1,2,3, ale gestatiei (nidatia oului)
- numar de resorptii
- administrare intraamiotica in zilele 18, 19, ale gestatiei (soareci. sobolani)
- actiunea substantei de cercetat in perioada de prefertilizare si in zilele 1,2,3, - 10,11,12 ale gestatiei cu urmarirea parametrilor mentionati si realizare de lame pentru examenul anatomo-patologic in fiecare din aceste etape

XII. Teste hematologice

- recoltari pentru numarare si frotiuri
- numaratoare hematii
- numaratoare leucocite
- formula leucocitara
- timp sangerare, coagulare

XIII. Teste biochimice

- glicemie
- colesterol
- lipide
- uree
- proteine totale
- acizi grasi liberi
- transaminaze
- consum de oxigen
- colinesteraza
- peroxidaze

XIV. Anatomie patologica

- recoltari organe
- cantariri organe + examen macroscopic
- prelevare, includere si obtinerea lamelor

B. LISTA TESTELOR DE ALGEZIOLOGIE

I. Teste pentru evaluarea activitatii analgezice centrale

1. (Met) Tail-clip (Haffner) – soarece
2. (Met) Tail-flick – soarece, sobolan
3. (Met) Hot plate – sobolan, soarece
4. (Met) Plantar test – sobolan
5. Testul imersiei cozii – soarece
6. Testul cu formalina

II. Teste pentru evaluarea activitatii analgezice periferice

1. Testul zvarcolirii (writing test) – soarece
2. Testul drojdiei de bere (Randall Selitto) – sobolan
3. Testul durerii viscerale – soarece

Din insiruirea facuta, retinem ca premiere nationale:

- studiile de genotoxicitate (teratogenie si embriotoxicitate) pe 3 generatii succesive si 2 specii de animale;
- testele de ethofarmacologie (ethograma) (6 categorii de teste cu 38 componente vizand comportamentul solitar si de grup.

Colaboratorii avuti de LCTM pana in 1989, vizau forurile inalte ale Industriei Farmaceutice, Cosmetice si a Medicamentului: CIMC-Bucuresti, ICCF-Bucuresti, CNST-Bucuresti, ASM-Bucuresti, CFS-Savinesti, iar ca unitati si compartimente iesene: Disciplinele de Chimie Farmaceutica si Tehnica Farmaceutica – Facultatea de Farmacie IMF Iasi, Disciplinele de Chimie Organica si Tehnologia Medicamentului – IPI Iasi, Inst."P.Poni" Iasi, Disciplinele de: Biochimie, Histologie, Anatomie patologica, Fiziopatologie, Fiziologie, Farmacodinamie, Biologie celulara, Microbiologie – IMF Iasi, Spitalul Militar (laboratorul galenic) Iasi, Catedra de Fizica si Catedra de Fizica Plasmei – Univ. „Al.I.Cuza" Iasi.

Dupa 1989, in perioada 1990-1993, cu toate disfunctiile socio-economice specifice societatii in ansamblu, LCTM a onorat 17 contracte in valoare de 41 milioane lei, iar in perioada 1994-1999, 15 contracte in valoare de peste 300 milioane lei vechi; (toate valorile trebuie raportate la valoarea monedei nationale din perioada respectiva).

Dupa 1989, prin desfiintarea Centralei de Medicamente, care directiona activitatea contractuala, ca urmare a reorganizarii (sau dezorganizarii) societatii la toate nivelurile, si conducerea LCTM si-a adaptat strategia la conditiile existente.

Astfel, au fost trimise ofertele nostre de servicii fabricilor de medicamente si noilor unitati de profil care luau fiinta.

Chiar in 1990, an cotat ca dificil pentru toate domeniile de activitate, LCTM a onorat 5 contracte cu CFS-Iasi (2), Fizica Plasmei- Univ."Al.I.Cuza" Iasi si Inst."P.Poni" Iasi (2).

Intre 1991-1998, s-au extins colaborarile cu urmatorii parteneri de contract: MCT-Bucuresti, MI-Bucuresti, ASM-Bucuresti, SC Biofarm-Bucuresti, Armedica-Tg.Mures, Kober SC-Piatra Neamt, Hipocrate SC-Bucuresti, Univ. Medicina Chisinau, Planta Vorel-Piatra Neamt.

Dupa 1998 acestor colaborari li s-au adaugat cele cu: Antibiotice Iasi, CNFIS-Bucuresti, CNCSIS-Bucuresti, Institutul National de Fizica Tehnica, VIASAN-Bucuresti; colaborari materializate prin contracte incheiate.

Daca pana in 1998 valoarea contractelor era de 300 milioane lei, intre 1998-2000 a ajuns la peste 200.000 USD, iar in perioada 2004-2008 la peste 5 miliarde (568.000 RON)

Si dupa 1990 si pana in prezent, s-au realizat la LCTM studii originale, de exemplu;

a) studiul potentialului antitumoral cu o tumora indusa chimic (Hepatom RS1-carcinom hepatocolangiocelular alveolar, obtinut prin administrarea cancerigenului 2 acetilanfluoren), timp de dezvoltare 30-40 zile cu verificare prin dozare flawcitometrica a ADN-ului.

b) determinari de biocompatibilitate a unor materiale tratate cu fascicul de ioni.

c) screening farmacologic al unor substante de origine tisulara, provenite din extract de placenta.

d) studii de biocompatibilitate a unor purtatori magnetici amorfi (PMA) pentru aplicatii medicale.

In cadrul LCTM, au existat preocupari de cercetare si studiul durerii (inca) din 1994.

Aceste preocupari s-au materializat in lucrari si participari la manifestari stiintifice nationale (Simpozionul National de Durere, Ziua Medicamentului) si internationale (congrese internationale de durere: Italia, Franta, Austria, SUA, etc.).

Preocuparile in domeniul durerii au relansat organizarea si activitatea LCTM, odata cu infiintarea in 2001 a Centrului de Studiu si Terapie a Durerii (CSTD) prin decizia 10966/8.10.2001 a UMF-Iasi, in conformitate cu prevederile art. 80,81,82 din

Legea Invatamantului nr. 84/1995 si art. 12 si 13 din Carta Universitatii de Medicina si Farmacie Iasi.

In prezent, in sediul din strada Mihail Kogalniceanu, functioneaza simbiotic LCTM si CSTD, cercetarile fiind efectuate de acelasi colectiv care s-a sudat de-a lungul anilor si s-a imbogatit cu tinere cadre de la disciplina de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie. Rezultatele acestor cercetari au contat semnificativ pentru realizarea (impreuna cu un colectiv de la Fiziologie, Fiziopatologie, Biochimie) punctajului necesar pentru a obtine onorantul titlu de Centru de Excelenta.

In aceasta noua structura organizatorica, LCTM functioneaza ca baza didactica si de cercetare pentru elaborarea de teze de licenta, teze de doctorat, masterat, cat si ca baza experimentala pentru Centru de Excelenta.

CENTRUL DE STUDIU SI TERAPIE A DURERII

- cinci ani de activitate-

Dunarea G. Ionescu, L. Miron, Rodica Chiriac, Cristina Tacu, C. Volovat, Dana Clement, Diana Petroiu, Dorina Hopulele, Dina Badarau, M. Marinca, Ostin C. Mungiu

Centrul de Studiu si Terapie a Durerii (CSTD) a luat fiinta in anul 2001, prin decizia nr. 10966/08.10.2001 a Universitatii de Medicina si Farmacie „Gr.T.Popa" Iasi (UMF) in conformitate cu prevederile art. 80, 81, 82 din Legea Invatamantului nr. 84/1995 si art. 12 si 13 din Carta UMF.

Conform deciziei: „se infiinteaza Centrul de Studiu si Terapie a Durerii sub conducerea domnului Prof. Dr. Ostin C. Mungiu (initiatorul centrului).

CSTD este format din doua sectoare: - sectorul experimental
- sectorul clinic

Sectorul experimental si-a propus ca obiectiv studiul durerii si analgezicelor, sediul fiind in str. M. Kogalniceanu nr. 9, unde functioneaza deja Laboratorul de Algeziologie al Laboratorului Central de Testare a Medicamentului (LCTM).

Sectorul clinic avand ca obiectiv studiul si terapia durerii cronice. Acest sector cu sediul initial in cadrul Clinicii de Reumatologie si Balneofizioterapie din cadrul Spitalului de Recuperare.

Finantarea sectorului experimental (preclinic) a fost realizata prin grantul CNCSIS, in valoare de ~ 50.000 USD, Director grant Prof. Dr. O.C. Mungiu, iar sectorul clinic din resurse extrabugetare.

Conform deciziei, art. 8, conducerea CSTD a fost asigurata de un consiliu stiintific alcatuit din urmatorii membri:

Prof. Dr. Ostin C. Mungiu	Director Centru
Prof. Dr. Rodica Chiriac	Sef sector clinic
Dr.biol. Dunarea Ionescu	Sef sector experimental
Prof. Dr. Vasile Dorneanu	Cancelar UMF Iasi
Prof. Dr. George Pandele	Secretar stiintific – Fac. Med.

Ulterior la solicitarea conducerii disciplinei de Oncologie, s-a realizat si un subsector clinic de studiu si terapie a durerii oncologice, care are doua locatii: una in Clinica de Oncologie (coordonatori: Prof. Dr. E. Bild, Prof. Dr. Lucian Miron), cea de a doua in Policlinica Municipala, in Cabinetul de Oncologie condus de dl. Dr. C-tin Volovat.

Prin grantul CNCSIS (50.000 USD), sectorul experimental al CSTD a fost dotat cu aparatura performanta de import, destinata cercetarilor de algeziologie: anesteziometru electric „von Frey", spectrofotometru LIV, fotocolorimetru C75, bidistilator JENCONS, distilator SELECTA, dispozitiv de conditionare reflexa,

inv. 170808

inregistrator de activitate UGO BASILE, centrifuga cu racire, etuva digitala SELECTA, aparate Tens portabile, Plantar Test, Hot Plate, Rota-rod, algezimetru, pletismometru, Activity Cage, baie de organ izolat UGO BASILE, calculatoare IBM, laptop, copiator KONICA, imprimanta color, lada frigorifica, frigider, ecran portabil EPSON, ecran mare, retroproiector , termostat JULABO.

Aceasta baza materiala, a permis si permite efectuarea in cadrul CSTD – in Laboratorul de Algeziologie Experimentala – a cercetarii contractuale de algeziologie precum si elaborarea tezelor de licenta, tezelor de doctorat, pe teme de durere.

Centrul de Tratament al Durerii in Cancer include un numar de patru medici specialisti oncologi care desfasoara activitatea in managementul durerii in cancer (tratamente antalgice non-opioide, manipularea si evidenta medicatiei opioide orale si injectabile) Dr. Doina Badarau, Dr. Dana Clement, Dr. Dorina Hopulele si Dr.Diana Petroiu au prezentat de asemenea un numar de lucrari asupra ingrijirii paliative a pacientilor oncologici si au urmat diferite cursuri de specializare – ultimul fiind un schimb de experienta pentru specialisti formatori in ingrijiri paliative, prin programul Leonardo da Vinci (finantat de Uniunea Europeana prin Community Vocational Training Action Programme), desfasurat in Marea Britanie, la Hospice Ellenor Foundation Kent si Universitatea din Lancaster.

In plus, pacientii beneficiaza de consultanta psihologica oferita de un medic specialist psihiatru, de doua ori pe saptamana, si de asistenta religioasa prin Parohia „Sf. Spiridon".

In primele 3 trimestre ale anului 2005, se aflau in evidenta oncologica 5913 pacienti (3626 pacienti din mediul urban, 2287 pacienti din mediul rural), si au fost luati in evidenta 1596 pacienti noi. Principalele diagnostice au fost: neoplasm bronho-pulmonar (243 pacienti), mamar (156 pacienti), colo-rectal (108 pacienti), de col uterin (100 pacienti), prostata (58 pacienti) etc.

Circa 1/3 din pacientii oncologici cu terapie activa si **60-90 % dintre pacientii cu boala avansata prezinta durere**. Majoritatea pacientilor cu cancer in stadii terminale necesita tratament specializat al durerii, aceasta fiind de asemenea o problema pentru numerosi pacienti in stadii initiale de boala. Calitatea vietii unor pacienti cu speranta de viata de luni-ani poate fi compromisa de durerea insuficient controlata.

Activitatea Centrului de Tratament se concentreaza pe urmatoarele directii:

A. *Obiective terapeutice*

- recunoasterea prompta a durerii
- evaluarea mecanismelor durerii
- identificarea factorilor psihosociali
- managementul durerii
- explicarea si indepartarea anxietatii asociate cancerului
- elaborarea unei scheme terapeutice de tratament a durerii individualizata
- combaterea efectelor secundare ale antalgicelor
- promovarea sustinerii si incurajarii pacientilor si a familiilor

B. *Obiective de cercetare*

- implementarea unor noi analgezice
- promovarea unor noi strategii analgezice
- studiul fenomenului de addictie si a efectelor secundare
- elaborarea unor scoruri de calitate a vietii ce include si durerea
- obiective educationale – materiale de educatie de tratament a durerii

Evaluarea durerii trebuie realizata pentru fiecare pacient, pentru obtinerea unei analgezii satisfacatoare, si se face conform celor sase principii de baza:

1. durerea este un simptom subiectiv, are intensitatea si caracterul descris de bolnav
2. durerea este evaluata cu atentie prin: anamneza, examinare, investigatii clinice si paraclinice
3. se investigheaza fiecare localizare si tip de durere relatat de pacient
4. trebuie cunoscuta extinderea reala a bolii canceroase (stadiul bolii)
5. sunt investigati toti factorii care influenteaza perceptia durerii: psihici, sociali, culturali, spirituali
6. periodic, durerea trebuie reevaluata

Evaluarea atenta algeziologica se face inclusiv instrumental, accesul la examenele imagistice (ex. Examenul computer tomografic, rezonanta magnetica nucleara) ce pot localiza neoplazia si structurile lezionale fiind extrem de important

Examenul algeziologic cuprinde o anamneza atenta cu privire la evolutia bolii neoplazice si a terapiei deja efectuate: anamneza algeziologica presupune identificarea datelor semnificative: istoricul de durere, caracteristicile sale (intensitate, calitate, incidenta), in momentele initiale si in momentul vizitelor ulterioare, factorii agravanti, orarul durerii si limitarile functionale derivate; va trebui mentionata fiecare terapie antalgica urmata, cu sau fara succes, incercand sa se precizeze cauza „lipsei de succes" (efectele secundare sau actiunea antalgica necorespunzatoare).

Utilizarea *scalelor de apreciere a durerii* faciliteaza comunicarea gradului de durere si a modificarilor acesteia in timp.

Intensitatea durerii se masoara in termeni numerici (0-10), prin metoda analogica vizuala (Visual Analog Scale de tip Hugh-Huskisson – VAS) sau in termeni semantici (durere absenta, minora, moderata, puternica, foarte intensa)

Alte scale folosite sunt: scala numerica simpla, scala verbala, scara descriptiva, scala picturala (mimica fetei) si scale mixte. „The Brief Pain Inventory" este bazat pe o scala de la 0 la 10 ce evalueaza interferenta durerii cu activitatile uzuale (7 tipuri fizico-sociale si fizice).

Abordarea durerii de catre o echipa multidisciplinara este utila in tentativa de a o controla, la pacientii a caror durere nu a fost tratata pana la acel moment cu succes.

Centrul de Oncologie Medicala, pe data de 01.03.2002, a semnat un contract de colaborare cu Centrul de Studiu si Terapie a Durerii (CSTD) aflat sub egida U.M.F. „Gr.T.Popa" Iasi, centru coordonat de Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, contract prin care sediul Sectorului de Algeziologie Clinica Oncologica a CSTD se stabilea in spatiul Centrului de Oncologie Medicala iar activitatile acestui sector vor fi exclusiv de cercetare clinica si terapie a durerii.

In perioada 2002 – 2006, au beneficiat de serviciile medicale acordate de Centrul de Oncologie Medicala un numar de 3318 pacienti cu cancer. In perioada martie 2002 – aprilie 2006, au fost inregistrate un numar de 2113 cazuri noi.

Din punct de vedere al etiologiei durerii, pacientii au prezentat urmatoarele cauze ale durerii:

A. *Dureri acute*
1. dureri acute asociate cu interventii terapeutice
2. dureri acute asociate cu terapii antineoplazice
3. dureri acute asociate cu infectiile
4. dureri asociate cu evenimente vasculare

B. *Dureri datorate tumorii*
1. dureri osoase
2. dureri musculare
3. cefalee si dureri faciale
4. dureri prin afectarea sistemului nervos periferic

5. sdr.dureri viscerale

C. *Dureri cronice*
1. sdr. dureroase postchimioterapie
2. sdr. dureroase asociate cu hormonoterapia

In tratamentul durerii, in proportie de 98 % s-a utilizat terapia medicamentoasa cu respectarea regulilor de administrare a analgezicelor, 2 % din pacienti beneficiind de proceduri electrofiziologice.

In perioada 2004 – 2005, Centrul de Oncologie Medicala, avand Autorizatie de Studii Clinice cu beneficiu terapeutic (faza II – III) a efectuat un studiu clinic de faza III, randomizat, cu grup paralel, prin care s-a testat eficacitatea, tolerabilitatea si siguranta unui preparat de cannabis, la pacientii cu cancer in faza terminala. Acest studiu a fost monitorizat de Parexel International, a avut toate acordurile si aprobarile legale (Agentia Nationala a Medicamentului, Comisia Nationala de Etica), si a inclus 24 pacienti.

Drept urmare a acestui studiu, Centrul de Oncologie Medicala fiind unul dintre numeroasele site-uri internationale, preparatul de cannabis a fost aprobat pentru tratamentul durerii in Canada, urmand a fi aprobat in Anglia si Statele Unite.

Centrul de Algeziologie Clinica a fost infiintat in cadrul Clinicii de Reumatologie si Recuperare Medicala si Fizioterapie.

Preocuparile s-au axat mai ales pe durerea musculo-scheletala de cauza reumatismala (articulara si nearticulara) si posttraumatica, pe durerea de tip neurologic, consecinta discopatiilor de la nivel cervical si lombar.

In atentie au fost toate aspectele, de la formele usoare pana la cele hiperalgice.

Mijloace medicamentoase utilizate:
- AINS (clasice, selective sau specifice);
- antalgice;
- corticoterapie;
- infiltratii – trigger point, epidurale, insertii tendinoase, locodolente articulare, etc.;
- s-a perfectat tehnica infiltratiei nervului scapular in periartritele scapulo-humerale.

Mijloace fizioterapice:
- s-au promovat toate tehnicile cu rol de stimulare antalgica;
- s-a experimentat si aplicat in practica analgezia articulara (curent electric cu rol antalgic pe nervul articulatiei);
- s-au realizat timp de 2 ani consecutiv, cursuri si lucrari practice de laser terapie (peste 100 cursanti);
- s-au promovat tehnicile de kinetoterapie cu rol antalgic (2 ani consecutiv, 2 cursuri si lucrari practice, peste 100 cursanti);

Masurarea rezultatelor s-a realizat cu ajutorul indicelui HAQ si VAS.

Referitor la situatia statistica, ea se prezinta astfel:

Numarul de consultatii ambulator + spital in perioada 2002 – 2006:
- 2006 (ianuarie, februarie, martie): 776 pacienti
- 2005 : 4288 pacienti (3225 – spitalizati continuu, 1058 – ambulator + spitalizare de zi)
- 2004 : 5608 pacienti (4028 – spitalizati continuu, 1580 – ambulator)
- 2003 : 4935 pacienti (3934 – spitalizati continuu, 1001 – ambulator)
- 2002 : 4344 pacienti (3327 – spitalizati continuu, 1017 – ambulator)

Din momentul infiintarii Centrului de Algeziologie si pana in prezent (2002 – aprilie 2006) au fost consultati si tratati in Clinica de Reumatologie si

Recuperare Medicala circa 20.000 pacienti. Toti acesti pacienti au beneficiat de prescrieri pentru analgezice.

Analgezia a fost realizata prin mijloace farmacologice si nonfarmacologice.

In ceea ce priveste mijloacele nonfarmacologice, mentionam utilizarea in practica a agentilor fizici cu actiune recunoscuta:

- electroterapie: TENS, curenti diadinamici, curent interferential, curent rectangular, Trabert, stimulari electrice;
- maso-kinetoterapie;
- hidrokinetoterapie (bai bazin, bai plante);
- magnetoterapie.

CENTRUL DE CERCETARI EXPERIMENTALE FIZIOFARMACOLOGICE CELULARE ŞI INTEGRATIVE

- PREZENTARE -

Liliana Tarţău
- secretar Centrul de Excelenţă -

Centrul de Cercetări Experimentale Fiziofarmacologice Celulare şi Integrative reprezintă un centru de cercetare înfiinţat în conformitate cu planul strategic de dezvoltare a Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi. A fost înfiinţat în anul 2005 şi îşi desfăşoară activitatea în spaţii adecvate care cuprind Laboratorul Central de Testare a Medicamentului (LCTM) şi Disciplina de Fiziologie a Facultăţii de Medicină.

Centrul este organizat pe două direcţii de cercetare (fiecare cu locaţie proprie, în spaţii adecvate), şi anume: cercetare integrativă (la sediul Laboratorului Central de Testare a Medicamentului şi Centrului de Studiu şi Terapie a Durerii) şi cercetare celulară (la sediul Disciplinei de Fiziologie a Facultăţii de Medicină).

Componenţa Centrului de Excelenţă

Director Prof. Dr. Mungiu
Director adjunct Prof. dr. Gheorghe Petrescu

Cercetări farmacologice	**Cercetări fiziologice şi fiziopatologice**
Dr. biolog Dunărea Ionescu Asist. dr. Irina M. Jaba Asist. dr. Liliana Tarţău Asist. dr. Victor Cojocaru Prep. dr. Bogdan I. Tamba	Prof. dr. Simona M. Slătineanu Prof. dr. Marcel Costuleanu Conf. dr. Liliana Foia Şef. lucr. Lăcrămioara Şerban Şef. lucr. Dragomir N. Şerban Masterand dr. Bogdan Gurzu

Membri asociaţi:
Prof. dr. Corneliu Nemţu
Sef. lucr. Elena Albu
Asist. dr. Andrei Nemţu
Dr. Maria Magdalena Pastramagiu

Centrul de cercetare dispune de o bază materială necesară cercetării în domeniul paraclinic şi de laborator, subdomeniile Fiziologie normală, patologică şi Farmacologie.

Direcţiile de cercetare, dezvoltare şi inovare ale centrului includ o gama largă de subiecte din domeniul farmacologiei experimentale şi clinice. Baza materială provine din achiziţii prin granturi sau din fondurile proprii ale facultăţilor şi universităţii şi este pusă benevol la dispoziţia centrului de către gestionari şi utilizată în acord cu scopurile de cercetare ale centrului. Baza materială (ca entităţi separate) aparţine LCTM, Centrului de Studiu şi Terapie a Durerii, disciplinelor de Fiziopatologie şi Biochimie.

Rezultatele obţinute în urma cercetărilor experimentale efectuate de către colectivele Centrului de Cercetare sunt valorificate prin publicarea de articole in reviste recunoscute CNCSIS şi ISI, volume la edituri recunoscute CNCSIS, precum şi participarea la manifestări ştiinţifice din ţară şi străinătate sau organizarea de astfel de manifestări. (Zilele Medicamentului ajunse la editia XV în 2006).

Lucrările ştiinţifice publicate în reviste de specialitate în 2004: 28 lucrări, în 2005: 51 lucrări,

Cărtile/capitolele publicate

➢ în 2004: 3cărţi:

- ”Farmacoterapia durerii viscerale”- Liliana Tarţău, Ostin C. Mungiu, Editura EditDAN, Iaşi, 2004,
- ”Prescripţia medicală” sub redacţia Ostin C. Mungiu, Irina M. Jaba, Liliana Taţău, Editura EditDAN, Iaşi, 2004,
- ”Medicament şi Durere”, Ostin C. Mungiu, Editura Gr.T.Popa, Iaşi, 2004

➢ - în 2005: 2 cărţi:

- ”Sisteme terapeutice şi biomateriale- de la concepere la utilizare”, Andrei Neamţu, Ostin C. Mungiu, Ed. Gr.T. Popa, Iaşi, 2004,
- ”Algezie şi analgezie”, sub redacţia Ostin C. Mungiu, Zilele Medicamentului, ediţia a XIV-a, Ed. Gr.T. Popa, UMF Iaşi, 2005.
- în anul 2005 colectivul de cercetări fiziologice şi fiziopatologice a lucrat la elaborarea a două materiale care urmează să fie publicate în 2006: Fiziologie umană (ediţie revizuită) sub redacţia I. Hăulică, Fiziologie- note de curs (vol. 1, material original) sub redacţia Gh. Petrescu.

Comunicări la conferinţe internaţionale şi naţionale:

➢ în anul 2004: 4 conferinţe internaţionale şi 7 conferinţe naţionale,

➢ în anul 2005: 7 conferinte internaţionale şi 12 conferinţe naţionale.

Organizarea de manifestări ştiinţifice:

➢ - în anul 2004: a XIII-a ediţie a Conferinţei Naţionale Zilele Medicamentului, a doua reuniune româno-israeliană de Algeziologie şi Masa Rotundă cu ocazia Zilei Europene de Luptă impotriva Durerii;

➢ - în anul 2005:

- a XIV-a ediţie a Conferinţei Naţionale Zilele Medicamentului, a treia reuniune româno-israeliană de Algeziologie şi Masa Rotundă cu ocazia Zilei Mondiale de Luptă împotriva Durerii.
- al II-lea Simpozion al Societăţii Naţionale deNeuroştiinţe.

Participarea la contracte de cercetare ştiinţifică

- "Cercetări neurobiologice privind acţiunea unor agenţi farmacologici în modularea nocicepţiei la nivel de receptori specifici", grant CNCSIS 1227 (2004-2005) - director de grant prof. Dr. O.C. Mungiu.
- "Cercetări fiziofarmacologice privind influenţa speciilor radicalare ale azotului şi ale unor agenţi farmacologici asupra sensibilităţii nociceptive şi analgeziei", grant VIASAN 327, (2004-2006) - director de grant prof. Dr. O.C. Mungiu.
- "Mecanismele moleculare, celulare şi integrative ale durerii. Implicaţii clinice", - contract CEEX nr 31/2005 - coordonator prof. Dr. Ostin C. Mungiu.
- "Noi nanocompozite multifuncţionale pe bază de argile mezoporoase, cu aplicaţii multidisciplinare (nano-agmam)" - Proiect CEEX - coordonator Institutul De Fizică Tehnica contract CEEX nr 926/2005 - coordonator prof. Dr. Ostin C. Mungiu.
- "Mecanismen celulare şi moleculare ale acţiunii angiotensinelor la nivelul venelor"- grant CNCSIS 1212/2004 – director proiect prof. dr. Gheorghe Petrescu.
- "Relaţii ale Ca^{2+} citosolic şi mitocondrial cu apoptoza" – grant CNCSIS 1128/2004 – director de proiect prof. Dr. Marcel Costuleanu.

Programe de pregătire postuniversitară în domeniul fizio-farmacologic

Farmacologie

Doctorat

- 3 teze de doctorat susţinute în 2005.
- 13 teze de doctorat în pregătire

Prof. Dr. Ostin C. Mungiu are sub îndrumare un număr de 16 teze de doctorat (din care un doctorat cu frecvenţă) acoperind o gamă largă de subiecte din domeniul farmacologiei experimentale şi clinice.

Studii aprofundate

Din anul universitar 2000-2001 s-a introdus un curs de algeziologie la secţia de kinetoterapie a Facultăţii de Educaţie Fizică a Universităţii din Bacău. Cursurile au fost implementate în programul de masterat, având prevăzute 48 de ore (inclusiv demonstraţii practice) pentru fiecare modul. Cadrele de predare au fost asigurate de Universitatea de Medicină din Iaşi, echipa fiind formată din: prof. dr. Ostin C. Mungiu, prof. dr. Corneliu Neamţu, prof. dr. Mircea Pavelescu.

Programe post-universitare

În cadrul Disciplinei de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Gr. T. Popa, Iaşi, se desfăsoara în fiecare an un curs postuniversitar de algeziologie (titular curs Prof. dr. Ostin C. Mungiu). Cursanţii sunt medici din judeţele Iaşi, Bacău, Piatra Neamţ, Vaslui, Suceava, Botoşani.

În cadrul acestui curs interdisciplinar s-au implicat mai mulţi profesori care prezintă cele mai noi date legate de imunofiziologia, fiziopatologia, evaluarea, diagnosticul şi terapia durerii. Cursanţilor le sunt prezentate atât materiale didactice utile în evaluarea durerii (scale de durere, chestionare de durere), cât şi aparatura utilizată în studiul experimental sau terapia anumitor forme de durere.

De asemenea, în fiecare an, Prof. dr. Ostin C. Mungiu, sub egida Disciplinei de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie, Universitatea de Medicina si Farmacie Gr. T. Popa organizează un mini-curs postuniversitar cu tema "Actualităţi în algeziologie", susţinut de către specialişti de prestigiu din România, Israel sau Franţa.

Fiziologie normală şi patologică

Doctorat

- 3 teze de doctorat susţinute în 2005.
- 5 teze de doctorat în pregătire

Temele celor 10 doctorate fără sau cu frecvenţă conduse de Prof. Dr. Gheorghe Petrescu sunt teme de cercetare fundamentală, care necesită în mod absolut experimentare, analiză statistică adecvată şi interpretare de calitate. Scopul declarat, pe lângă finalizarea tezelor de doctorat, este reprezentat de publicarea rezultatelor în reviste de cât mai largă circulaţie şi recunoaştere internaţională (de mare impact).

O parte dintre temele de cercetare sunt legate de sistemul renina-angiotensină la nivelul musculaturii netede vasculare aortice sau de vena portă, la nivelul cerebelului, hipocampului şi neocortexului, precum şi la nivel hepatic. Alte teme de cercetare fundamentală abordate de doctoranzi se referă la relaţia dintre Ca2+ mitocondrial, citosolic şi nuclear şi apoptoza. Toate temele abordate în cadrul programelor doctorale au însă în comun studiul mecanismelor de transducţie a semnalelor biologice la nivel celular.

EDUCAȚIE MEDICALĂ CONTINUĂ: FARMACOLOGIE ŞI ALGEZIOLOGIE

ERORI ÎN PRACTICA ANTIBIOTICOTERAPIEI

Prof. Dr. Mircea Angelescu

Institutul de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş

Sunt prezentate cele mai frecvente erori în folosirea antibioticelor grupate în 7 capitole („cele 7 păcate în practica antibioticoterapiei (ATB), M Angelescu, 1976) actualizate.

1. Lipsa diagnosticului clinic

- Folosirea ATB în stări febrile, „la întâmplare", „pe încercate", în „bănuiala unei infecţii"
- Raţionament simplist: „febră = infecţie= antibiotic
- Rezultat:eşec clinic, „mascare" bacteriologica

2. Lipsa diagnosticului bacteriologic

- Administrarea ATB înaintea recoltării produselor patologice
- Neefectuarea de examen direct din secreţii – excreţii
- Ignorarea spectrului antibacterian ipotetic al ATB
- Considerarea ca patogeni a germenilor de contaminare a recoltelor: greşeală gravă
- Subestimarea sau supraevaluarea antibiogramei
- Lipsa monitorizării bacteriologice în infecţii sistemice grave
- Dacă nu este posibil diagnostic „ţintit, criterii de probabilitate statistică

3. Indicaţii nejustificate

- În boli alergice, colagenoze, neoplazii
- În boli virale sau parazitare
- În boli bacteriene benigne, spontan curabile
- În supuraţii colectate: incizie, drenaj, „ubi pus, ibi evacuo", „cel mai bun antibiotic este bisturiul"
- Tratarea nu a infecţiei, ci a contaminării şi /sau a colonizării

4. Alegerea greşită a antibioticelor

- Nefolosirea ATB de electie
- Uz de ATB nedifuzabil în focar(LCR, bilă, os etc.)
- ATB uzuale în infecţii intraspitaliceşti cu germeni rezistenţi
- ATB în contraindicaţii: sarcină, sensibilizare, insuficienţă renală etc.
- Asocieri de ATB inadecvate sau inutile: „cocktail"sau „baie de anibiotice"

5. Greşeli în schema terapeutică

- Subdozaj sau supradozaj
- Căi şi ritm de administrare inadecvate
- Durată insuficientă sau prelungire inutilă
- Schimbare frecventă a ATB fără să se aştepte efectul terapiei
- Continuarea ATB după instalarea reacţiilor adverse

- Abuz sau erori în aplicări locale sau intracavitare

6. Abuz în profilaxia cu antibiotice

- În viroze respiratorii necomplicate la imunocompetenţi
- ATB „de rutină” în chirurgia aseptică
- Prelungirea nejustificată a antibioticoprofilaxiei în chirurgie
- Asocieri de ATB - „umbrela de antibiotice” pentru „toate infecţiile posibile”
- ATB la soliciatarea bolnavului , familiei sau din teama de raspunderi administrative

7. Greşeli de administrare

- Nerespectarea prospectului privind modul de administrare: oral, im, iv, topic, în cavităţi
- Nerespectarea asepsiei
- Lipsa instructajului personalului medicosanitar
- Lipsa trusei antişoc anafilactic

În final, se afirmă:”când prescrie antibiotice, medicul zilei de astăzi trebuie să se gândească la viitorul medicinei de mâine”.

REGLEMENTĂRI ACTUALE ÎN DOMENIUL STUDIILOR CLINICE PRIVIND MEDICAMENTUL

Prof. Dr. Ion Fulga

Catedra de Farmacologie şi Farmacoterapie
UMF „Carol Davila” Bucureşti,

Medicamentul este indiscutabil un domeniu hiperreglementat. La nivel naţional este reglementat prin legi, hotărâri de guvern, ordine de ministru şi ghiduri. La nivel internaţional există preocupări de promovare în comun a anumitor aspecte de reglementare stabilite în organizaţii internaţionale regionale şi în organizaţii internaţional globale.

Ca exemple de organizaţii internaţionale regionale sunt bine cunoscute UE, Organizaţia ţărilor foste sovietice, Organizaţia ţărilor est mediteraneene, AFDRA (African Drug Regulatory Authorities Association), MERCADOR (America Latină), Ţările Est Asiatice, CADREAC (Collaborative Agreement of Drug Regulatory Authorities from Central and East European Countries), etc. O importanţă specială pentru România a avut-o CADREAC, atât ca atare cît şi prin intermediul PERF (Pan European Regulatory Forum), conceput ca o punte de legătură între CADREAC şi UE.

Dintre organizaţiile internaţionale globale se cuvin semnalate ICH (International Conference of Harmonization), constituită din UE, USA şi Japonia, şi ICDRA (International Conference of Drug Regulatory Authorities) care cuprinde toate ţările membre OMS.

Cel mai important şi complet set de reguli în studiile clinice este constituit de codul numit Good Clinical Practices (GCP). ICH a adoptat un GCP, ca memberu al ICH, UE a adoptat GCP-ul ICH ca GCP al UE, iar ca viitor membu al UE, România a adoptat GCP-ul UE ca GCP al României. Astfel GCP-ul adoptat în România este cel mai sever GCP care funcţionează la ora actuală în lume.

Baza legală a regulilor GCP în România este constituită de Legea medicamentului, Ordine ale Ministrului Sănătăţii emise în aplicarea Legii Medicamentului şi Hotărâri şi Decizii ale Agenţiei Naţionale a Medicamentului (ANM). Legea Medicamentului în România este Ordonanţa de Urgenţă a Guvernului (OUG) Nr. 152/1999 – prima lege a medicamentului în Romania, cu modificările ulterioare. Supravegherea aplicării şi responsabilitatea pentru aplicarea legii medicamentului în Romînia revin ANM (creată la 1 ianuarie 1999).

Printre altele, Legea Medicamentului din România prevede ca studiile clinice să se desfăşoare numai în unităţi special aprobate de Ministerul Sănătăţii, iar protocolul de studii clinice trebuie aprobat de ANM şi de Comisia de Etică. Pentru nerespectarea GCP legea romînă prevede sancţiuni penale.

Prima versiune a GCP în România a fost adoptată în 1997 ca Ordin al Ministrului Sănătăţii, dar nu avea bază legală şi nu exista posibilitatea legală a statului de a controla aplicarea acestor norme. A doua versiune a GCP a fost adoptată în 1999 ca Hotărâre a Consiliului Ştiinţific al ANM şi avea cu o bază legală clară (Legea Medicamentului adoptată în 1999) şi este sub responsabilitatea ANM (creată la 1 ianuarie 1999).

Studiile clinice prevăzute de GCP sunt studii de fază 1 (prima administrare a msubstanţei la om, studii de farmacocinetică şi siguranţă efectuate pe voluntari sănătoşi=), studii de fază 2 (studii de evaluare preliminară a eficacităţii şi siguranţei, efectuate pe pacienţi voluntari, fără lot martor), studii de fază 3 (studii de evaluare a eficacităţii şi siguranţei efectuate pe pacienţi voluntari, cu lot martor), studii de fază 4 (efectuate după autorizarea medicamentului pentru indicaţii aprobate) şi studii clinice observaţionale (studii non intervenţionale efectuate după autorizarea medicamentului pentru indicaţii aprobate).

Cel mai frecvent studiile clinice sunt realizate de organizaţii de cercetare prin contract (OCC). Ca în cazul oricărei organizaţii, scopul OCC este să-şi mulţumească clientul său care este sponsorul. Scopul sponsorului este de asemenea să-şi mulţumească clientul său care, în Romania, este ANM. La rândul său ANM este mulţumită dacă este respectată legea. Rzultă în mod logic că interesul principal al OCC este respectarea legii.

Pentru a-şi atinge scopul OCC are nevoie de o bună planificare, o bună execuţie şi o bună evaluare.

Planificarea este bună dacă protocolul este aprobat de autorităţi şi poate fi aplicat.

În studiile clinice evaluarea activităţii este extrem de importantă. Evaluarea se face numai după execuţie. Pentru ca evaluarea să fie posibilă, este extrem de important ca activitatea să lase urme verificabile. Aceste urme sunt documente în formă scrisă. Practic se consideră că ceea ce nu este scris nu există. În orice caz, documentele în formă scrisă sunt documente oficiale.

Scopul evaluării este să verifice dacă planificarea a fost pusă în practică. Dacă planificarea nu a fost pusă în practică există două cauze posibile: fie activitatea de execuţie nu se desfăşoară bine şi se trebuie îmbunătăţită activitatea de execuţie, fie planul nu este bun şi trebuie modificat planul dar, în general, planul (protocolul) nu poate fi modificat decât cu aprobarea autorităţilor.

ANTIDEPRESIVE ÎN TRATAMENTUL DURERII

Prof. Dr. Marioara Monea, Dr. Radu Suciu

Catedra de Farmacologie, Facultatea de Medicină,
Universitatea de Medicină şi Farmacie Tg.Mureş

Durerea şi depresia pot fi considerate ca fiind cele mai severe forme de suferinţă umană. O problemă la fel de importantă este asocierea frecventă între durerea cronică şi depresie. Această asociere este foarte bine documentată în literatura de specialitate, relaţia dintre aceste afecţiuni fiind complexă şi impredictibilă.

Antidepresivele fac parte din clasa coanalgezicelor, împreună cu neurolepticele, anticonvulsivantele, miorelaxantele, calcitonina, adenosina, metoclopramida sau inhibitorii de calciu.

Concluzia unor articole de sinteză a datelor existente în prezent în literatură este că antidepresivele prezintă un efect analgezic clar. Majoritatea studiilor controlate privind efectul analgezic al antidepresivelor s-au concentrat asupra antidepresivelor triciclice, celelalte clase de antidepresive fiind mai puţin studiate în studii placebo controlate. Experienţa clinică a demonstrat că atunci când un antidepresiv este prescris unui pacient cu durere cronică care suferă şi de depresie, de obicei atât depresia, cât şi durerea se ameliorează. Ameliorarea durerii s-a observat şi la pacienţi cu dureri cronice care nu prezentau şi o depresie comorbidă, precum şi în cazul durerilor cu o cauză organică clară. În cazul pacienţilor cu dureri cronice, antidepresivul ar putea ameliora o depresie concomitentă sau "mascată", ar putea produce un efect anxiolitic şi sedativ mai general (care ar creşte toleranţa la durere, coping-ul, etc.) sau ar putea exercita un efect biochimic independent asupra mecanismelor ce controlează durerea.

Scopul lucrării este de a prezenta relaţia dintre durere şi depresie, precum şi efectul analgezic al antidepresivelor. Se va prezenta o sinteză a efectului analgezic al tuturor claselor de antidepresive folosite în prezent în practica clinică, atât din date din literatura de specialitate (studii de farmacologie experimentală şi studii clinice), cât şi din studii de analgezie experimentală ale autorilor.

NOUA LEGE PRIVIND REGIMUL JURIDIC AL STUPEFIANTELOR ŞI PSIHOTROPELOR (339/2005): RELEVANŢA PENTRU ACCESUL PACIENŢILOR LA O TERAPIE ADECVATĂ A DURERII

Robert Ancuceanu, Bogdan Grigore

Ministerul Sănătăţii

După 36 de ani în care Legea 73/1969 privind regimul produselor şi substanţelor stupefiante şi psihotrope şi normele ei de aplicare au guvernat (printre altele) terapia durerii în România, sfârşitul anului 2005 a anunţat anumite modificări, pe care unele voci ale lumii medicale, din ce în ce mai puternice, le ceruseră de mai multă vreme. Pe data de 5 decembrie 2005, a apărut în Monitorul Oficial Legea 339 privind regimul juridic al plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope. Legea urmează să intre în vigoare în termen de 7 luni de la data publicării (adică la jumătatea anului 2006), dar acest interval de timp a fost prevăzut tocmai pentru ca prevederile ei să poată fi cunoscute din vreme şi aplicate fără sincope. În acelaşi timp, în primele şase luni de la publicare urmează a fi elaborate normele de aplicare a legii, care vor fi aprobate prin Hotărâre a Guvernului.

Legea 73/1969 a reprezentat din punctul de vedere al dreptului comparat, o lege foarte bună la momentul elaborării ei, înscriindu-se în spiritul legilor europene (şi nu numai) din anii '60-'70 (era epoca exploziei drogurilor în Statele Unite şi în acelaşi an în care legea era adoptată în România, în senatul american dezbătea *Controlled Substances Act*, care stabilea pentru prima oară un control unic al substanţelor stupefiante şi psihotrope în SUA; Franţa şi-a adoptat principala lege în 1970; Germania a adoptat o lege în 1971, care avea să fie mai târziu modificată etc). Însă, deşi la nivel teoretic, chiar din textul Convenţiei unice asupra stupefiantelor (1961), utilizarea medicală a opioidelor era considerată acceptabilă, psihologia mondială, era că aceste substanţe sau preparatele care le conţin sunt rele, iar utilizarea medicală reprezenta o excepţie tolerată. Această psihologie globală a persistat şi persistă şi în prezent, mai ales în statele sărace. Dacă se compară statisticile oficiale (publicate de INCB) privind consumul de opioide pe cap de locuitor, cele mai mici consumuri există în ţările sărace, iar cele mai mari în ţările occidentale, puternic industrializate (SUA şi ţările europei occidentale). De la jumătatea anilor '80 ai secolului trecut, OMS a recunoscut necesitatea de a adapta sistemele de naţionale de reglementare a regimului acestor substanţe, pentru a le face să răspundă nevoilor medicale reale. Aşa cum s-a subliniat atunci, aceste sisteme juridice au fost dezvoltate pentru a preveni **abuzul** opioidelor puternice, şi nu pentru a preveni **uzul** opioidelor pentru alinarea durerii în cancer (şi în alte condiţii patologice). Aceleaşi considerente erau valabile şi în România, unde accesul pacienţilor la o terapie adecvată a durerii este încă dificil.

Legea 339/2005 încearcă să restabilească echilibrul între politica antidrog, de prevenire a deturnării substanţelor stupefiante sau psihotrope din circuitul licit în cel ilicit, şi politica sanitară, de a asigura accesul real al fiecărui şi oricărui pacient la o terapie adecvată, în primul rând la terapia durerii. Realizarea acestui deziderat este condiţionată însă, pe de o parte de forma finală în care vor fi adoptate normele de aplicare (în procesul de elaborare a legii, anumite formulări care vizau direct terapia durerii nu au fost agreat, pe motiv că ar fi mai potrivite în norme; acum vor trebui să se regăsească în norme) şi pe de alta de o educaţie şi schimbare a mentalităţilor la nivelul tuturor celor chemaţi să o aplice: medici, farmacişti, poliţişti, autori de politică sanitară, şi probabil că nu în ultimul rând la nivelul publicului, pentru care prescrierea şi utilizarea opioidelor se asociază de cele mai multe ori cu fatalitatea imediată.

PERSPECTIVE ÎN FARMACOLOGIE: METODOLOGIA ANALIZEI CANTITATIVE A DATELOR DOZĂ-EFECT ÎN STUDIUL FARMACOLOGIC EXPERIMENTAL AL COMBINAŢIILOR (ASOCIERILOR) MEDICAMENTOASE; DETECTAREA ŞI APLICAŢII ALE SINERGISMULUI (POTENŢĂRII)

Mircea D.G. Pavelescu, Veronica Nastasa Bild

Disciplina de Farmacologie şi Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, UMF „Gr. T. Popa" Iaşi

Două medicamente care produc evident efecte similare pot produce uneori efecte exagerate sau diminuate atunci când sunt administrate simultan. Este necesară o metodologie de analiză cantitativă a datelor doză-efect pentru a distinge aceste cazuri de acţiunea de simplă adiţie. Această distincţie se bazează pe definiţia farmacologică clasică a adiţiei care precizează că fiecare constituent contribuie la efect în concordanţă cu potenţa proprie.

- *Metodologia clasică (standard)* cuprinde metoda „isobologramei" (Lowe şi Muischnek, 1926; Lowe 1953, 1957) care constă în reprezentarea grafică a perechilor de doze care, în combinaţie, produc un anumit nivel de efect. Este o metodă istorică, convenabilă şi reprezintă modalitatea accesibilă de a prezenta grafic rezultatele studiilor privind combinaţiile medicamentoase, deoarece perechile de valori ale punctelor experimentale care se situează sub sau deasupra liniei unind valorile DE50 denotă combinaţii supra sau subaditive. Totuşi, nu îndeplineşte criteriile pentru analiza statistică de regresie;

- *Metodologia modernă* (necesită tehnologie informaţională-computer):

a) **metoda de analiză izobolară generalizată a unei serii de combinaţii medicamentoase în proporţie fixă** (Tallarida şi col., 1996, 1997, Tallarida 2000, 2001). În contrast cu isobolograma care utilizează combinaţii de doze echiactive pentru un singur efect, analiza izobolară generalizată examinează combinaţiile medicamentoase pe o zonă de efecte şi furnizează o informaţie mult mai completă. Printr-un astfel de experiment se obţine o dreaptă experimentală a relaţiei doză totală-efect care este comparată statistic prin analiza de varianţă cu dreapta aditivă calculată.

b) **metoda anlizei suprafeţei de răspuns a combinaţiilor medicamentoase** (reprezentarea tridimensională a acţiunii) (Tallarida 2000, 2001): plecând de la punctele individuale doză-efect se construieşte o suprafaţă reprezentând acţiunea aditivă care devine suprafaţa de referinţă pentru efectele experimentale ale combinaţiei. O suprafaţă experimentală a combinaţiei care este semnificativ desupra celei de referinţă indică superadiţia (sinergia, potenţarea). Deşi necesită calcule suplimentare este o reprezentare grafică mult mai cuprinzătoare a interacţiunii medicamentoase. Nu este recomandată ca metodă de rutină.

Aplicaţii ale sinergismului (potenţării) combinaţiilor medicamentoase: orientarea cercetărilor non-clinice (experimentale), a studiilor privind mecanismul de acţiune, îmbunătăţirea farmacoterapiei clinice.

Bibliografie:

1. Tallarida R.J.: Drug Synergism and Dose-Effects data Analysis, Chapman Hall/CRC Press, Boca Raton, 2000.
2. Tallarida R.J.: J. Pharmacol. Exp Ther., 2001, 298, 3, 865-872
3. Tallarida R.J.: Pain, 2002, 98, 163-168.
4. Tallarida R.J., Raffa R.B.: Life Sci., 1995, 58, 2, 23-28
5. Tallarida R.J.et al: Life sci, 1997, 61, 26, PL417-425
6. Tallarida R.J. et al: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, 289, 1, 8-13

INFLUENȚA ASUPRA SISTEMULUI ENDOCRIN A TERAPIEI CU OPIAȚI

Dr. Silviu Brill

Israel

BLOCUL PARAVERTEBRAL LOMBAR CU ACETAT DE METILPREDNISON POATE FI O SOLUȚIE TERAPEUTICĂ PENTRU O DISCOPATIE ?

Dr. Malin Calman

Israel

SUBIECT REZERVAT

Dr.Ilan Eldar

Pain Clinic, Maccabi Healthcare Services, Israel

SUBIECT REZERVAT

Marian Weiselberg

Pain Clinic, Maccabi Healthcare Services, Israel

SUBIECT REZERVAT

Dr.Adrian Grinfeld

Pain Clinic, Maccabi Healthcare Services, Israel

RECEPTORII TRP ÎN DURERE

Vlaicu Şandor, Dan L Dumitraşcu, Mircea A Birţ, Letiţia Palaghiţă-Banias

UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca

Rezumat

Superfamilia canalelor ionice TRP (transient receptor potential) este reprezentată la mamifere prin 6 familii de proteine cu permebilitate nonselectivă pentru cationi. Dintre acestea, TRP-V (V-vanilloid), TRPM8 (M-melastatin) şi TRPA1 (A-ankyrin) au rol în procesele senzoriale. Canalele ionice TRPV1-V4 sunt localizate pe neuroni senzitivi şi sunt implicate în durere. TRPV1 este activat de capsaicină şi analogii săi şi este cel mai studiat canal TRP. TRPM8 este sensibil la rece, mentol şi icilină. TRPA1 este activat de izotiocianaţi, icilină şi stimuli termici nociceptivi (frig). Pe neuronii senzitivi pot fi coexprimate diverse tipuri de canale ionice TRP.

Cuvinte cheie: canale TRP, vaniloizi, durere.

Abstract

TRP (transient receptor potential) ion channel superfamily has six protein family members present in mammals, with nonselective cation permeability. Among these, TRP-V (V-vanilloid), TRPM8 (M-melastatin) and TRPA1 (A-ankyrin) have sensorial role. Four members of the TRP-V (V1-V4) can be found on sensitive neurons and are involved in pain. TRPV1 is activated by capsaicin and his analogues, and it is the most studied TRP channel. TRPM8 is sensitive on cold, menthol and icilin. TRPA1 is activated by isothiocyanates, icilin and nociceptive thermic stimuli (cold). Various types of TRP ion channels may be coexpressed on sensitive neurons.

Key words: TRP channels, vanilloid, pain.

Introducere.

Canalele ionice TRP (transient receptor potential) aparţin unei superfamilii de proteine prezente la toate eucariotele. Comună acestor canale ionice este omologia arhitecturală şi permeabilitatea pentru cationi. 6 segmente transmembranare alcătuiesc două domenii. Domeniul S1-S4 conţine senzorul de voltaj S4, al doilea domeniu S5-S6 include porul canalului şi structura de poartă (5, 9). Funcţionarea canalului este mai puţin afectată de voltaj, comparativ cu alte canale ionice. Selectivitatea ionică este minimă, cu excepţia TRPV5 şi TRPV6, cu conductanţă exprimată pentru calciu (5).

Clasificarea canalelor TRP.

La baza clasificării canalelor TRP stă omologia secvenţelor în aminoacizi. Superfamilia TRP este divizată în 7 familii (9).

1. TRPC (C-convenţional, canonic)
2. TRPM (M-melastatină)
3. TRPV (V- vaniloizi)
4. TRPA (A- ankyrina)
5. TRPP (P- policistina)
6. TRPML (ML- mucolipina)
7. TRPN (NO; NO-Mechano- Potential)

Primele 6 familii au corespondent în cel puţin 28 de gene la mamifere.

Caracteristici funcţionale ale canalelor ionice TRP.

Chiar dacă selectivitatea pentru cationi şi dependenţa de voltaj sunt minime, activarea canalelor TRP creşte concentraţia intracelulară a calciului. Modularea funcţională se observă consecutiv cuplării unor liganzi pe diverşi receptori membranari, cu activarea fosfolipazei C, generarea inositoltrifosfatului (IP3) şi eliberarea calciului din depozite intracelulare. Activarea canalelor ionice TRP acompaniază aceste evenimente, fără a fi în mod necesar legată de depleţia calcică intracelulară. Canalele ionice TRP sunt localizate pe neuroni şi extraneuronal în cele mai multe ţesuturi, îndeplinind funcţii a căror cunoaştere este în plină expansiune. În fiziologia şi patologia durerii sunt implicate 3 familii de canale TRP: TRPV, TRPM şi TRPA (5,6,9).

Familia canalelor ionice TRPV.

Numele este dat de prezenţa receptorului pentru vaniloizi (V) pe canalul TRPV1. Acest canal a fost de altfel primul identificat din acestă familie. Cei 6 membri ce alcătuiesc familia TRPV sunt grupaţi în 4 subfamilii: TRPV1/2; TRPV3; TRPV4 şi TRPV5/6. Funcţional şi structural, aceste canale formează complexe homo- şi tetramerice (9). TRPV1- TRPV4 au rol în durere.

Tabel 1. Caracteristici ale canalelor ionice TRPV1-TRPV4 (Bibl.2,5,8,11,12,14,15)

	TRPV1	TRPV2	TRPV3	TRPV4
Denumire	ENSG 00000043316	ENSG 00000167723	ENSG 00000111199	ENSG 00000127412
Alte denumiri	VR-1 OTRPC1	VRL-1 GRC OTRPC2		OTRPC4 VR-OAC VRL-2 TRP-12
Localizare cromozomială	17 p 13.3	17 p 11.2	17 p 13.2	12 q 24.1
Conductanţă (pS)	35-80 (83 la căldură, 73 la capsaicină)		170 190	90
Permeabilitate ionică	$Ca^{2+} > Mg^{2+} > Na^{+} > K^{+}, Cs^{+}$			
Selectivitate ionică;$P_{Ca^{2+}/Na^{+}}$	9-10 (capsaicină) 4 (căldură)	3	2,6 100:8	6
Activare prin factori fizici	Creşterea temperaturii Scăderea pH	T > 52°C Întindere	35°C	Osmolaritate redusă

Activatori	Capsaicină Resiniferatoxină Endovaniloizi 2-APB	IGF-1 2-APB	2-APB Camfor	Acid arahidonic Derivaţi de forbol Endocanabinoizi
Inhibitori	Capsazepină Roşu de ruteniu	Roşu de ruteniu	Roşu de ruteniu	Roşu de ruteniu Ga^{3+},La^{3+}

Canalul ionic TRPV1

Acest canal este modulat de căldură, protoni, lipide şi voltaj. La t > 37^0C sau prin legarea capsaicinei, curentul prin acest canal este activat la valori fiziologice ale voltajului (5). Acest canal este deschis de capsaicină, resiniferatoxină, căldură moderată (43^0C), protoni, anandamidă, eicosanoizii 12-(S)-HPETE, 15-(S)-HPETE, 5-(S)-HPETE şi leucotriena B4, N-arahidonil dopamină (4,5,6), adenozină şi 2-APB (2-aminoetoxifenilborat). TRPV1 este crucial implicat în durere, inflamaţie şi patogeneza astmului şi pancreatitei acute. TRPV1 este desensibilizat de Ca^{2+} intracelular şi de capsaicină. Canalul TRPV1 este esenţial în semnalizarea stimulilor nociceptivi, inflamatori şi termici. Mediază hiperalgezia termică produsă de leziunile tisulare. Experienţe cu şoareci knock-out (TRPV1$^{-/-}$) au arătat că aceste animale nu percep stimulii nociceptivi hiperalgici. În schimb, neuroni cu nociceptori intacţi, dar fără TRPV1 şi TRPV2, prezintă răspunsuri normale la căldură (5). Curentul TRPV1 este potenţat de bradikinină şi de NGF (nerve growth factor), probabil prin activarea fosfolipazei C. De fapt proteinkinaza C (PKC) sensibilizează TRPV1. Acest canal este relativ selectiv pentru calciu şi magneziu, dar în absenţa Ca^{2+} extracelular transferă cationi monovalenţi.

Activarea canalelor TRPV1 determină influxul Ca^{2+} şi Na^+ în terminaţiile nervoase, cu eliberarea de tahikinine (substanţa P, neurokinina A) şi CGRP (calcitonin-gene-related-peptide). Peptidele neuronale stimulează macrofage, mastocite şi celule epiteliale, eliberând citokine proinflamatorii (IL-1β, IL6, IL8, TNFα). Vasodilataţia, edemul prin extravazarea plasmei şi hiperalgezia, mediate prin neuropeptide şi citokine exprimă răspunsul tisular specific al inflamaţiei neurogene (1,16).

Distribuţia canalelor TRPV1

TRPV1 este marker-ul funcţional reprezentativ pe nociceptorii periferici polimodali ai fibrelor C nemielinizate. Sunt fibre cu diametrul mic sau mediu şi provin din neuroni sensitivi, situaţi în ganglionii de pe rădăcinile dorsale ale nervilor spinali. Densitatea cea mai mare a TRPV1 este în lamina I şi II a coarnelor posterioare ale măduvei spinării, unde se proiectează fibrele C. Se găseşte şi în nucleul caudal al trigemenului şi în ganglionul nodos al vagului. TRPV1 a fost evidenţiat de asemenea, în nucleul tractului solitar şi area postrema, care primesc proiecţii din organele viscerale prin ganglionul nodos al vagului (5,9,12). TRPV1 este localizat şi pe unii din neuronii de talie mare, cu fibre subţiri, mielinizate, Aδ (13).

Receptorii nociceptivi de pe aferenţele senzitive primare sunt divizaţi histochimic în două clase distincte. Unii neuroni exprimă neuropeptide, substanţa P, CGRP. Cealaltă clasă de neuroni, nonpeptidergici, exprimă enzime specifice, cum ar fi fosfataza acidă rezistenţă la floruri şi receptori $P2X_3$. De asemenea, leagă lectina IB4. Aproximativ 10 % din neuronii ce conţin TRPV1 nu sunt imunoreactivi la substanţa P şi nici la lectina IB4. TRPV1 a fost localizat şi în regiuni din creier şi măduva spinării (13).

Extraneuronal, receptorii TRPV1 au fost depistaţi în keratinocite, conjunctivă, cornee, plămân şi căile respiratorii superioare, muşchi neted vascular, endotelii, rinichi, vezică urinară, stomac, intestin subţire, pancreas, ficat, splină, testicul, uter, placentă (9). TRPV1 şi TRPV2 sunt coexprimaţi în neuronii straturilor laterale din lamina IV, V şi VI în cortexul cerebral (7,10). Este probabilă heteromultimerizarea acestor două tipuri de canale .

Canalul ionic TRPV2

Omologia secvenţei aminoacizilor TRPV2 cu TRPV1 este de 50%. TRPV2 este localizat pe neuronii şi fibrele Aδ. A fost evidenţiat în aferenţele neuronale din ganglionul nodos şi în plexul mienteric. În hipotalamus receptorii TRPV2 sunt exprimaţi preponderent în neuronii vasopresinergici şi oxitocinergici. În ţesuturile nonneuronale au fost depistaţi în căile respiratorii, splină, în muşchiul neted vascular şi în mastocite. Receptorii canalului sunt insensibili la capsaicină şi sunt implicaţi în medierea răspunsului la stimuli nocivi termici (5).

Canalul ionic TRPV3

TRPV3 este caracteristic tegumentelor, dar este distribuit şi pe celulele tipice TRPV1, neuronii din ganglionii rădăcinii posterioare a nervilor spinali, ganglionii trigeminali. Este sensibil la variaţii termice moderate, între 22^{0}C şi 40^{0}C. Este insensibil la capsaicină. Este activat de camfor. TRPV3 are rol în perceperea durerii (5,9).

Canalul ionic TRPV4

TRPV4 este 40% identic cu TRPV1. Se găseşte în creier, precum şi în căile respiratorii superioare, glande salivare, cord, ficat, testicul, ţesut adipos. Anandamida şi acidul arahidonic activează indirect TRPV4, prin metaboliţii epoxieicosatrienoici. TRPV4 este traductorul hipoosmolarităţii în fibrele nervoase nociceptive. Rolul său a fost mai bine înţeles prin comportamentul şoarecilor knock-out ($TRPV4^{-/-}$) la diverşi stimuli. Animalele au sensibilitate diminuată la presiune, acizi şi răspuns redus la hiperalgezia termică (5).

Canalul TRPM8

TRPM8 este o proteină cu 1104 aminoacizi, localizată în 5-10% din neuronii senzitivi şi în prelungirile lor subţiri, iar în afara sistemului nervos, în prostată. Canalul are permeabilitate neselectivă pentru cationi şi este modulat de voltaj. Conductanţa ionică creşte la temperaturi scăzute (8^{0}C-28^{0}C). Pragul de stimulare termică este deosebit de flexibil. Este activat de mentol, icilină. Linaloolul şi geraniolul sunt mai puţin potenţi. Capsazepina blochează efectele activării canalului. TRPM8 poate heterodimeriza cu alte canale TRP. Rolul TRPM8 este legat de percepţia senzaţiilor produse de răcirea moderată a ţesuturilor. În mod obişnuit stimularea canalului la temperaturi reduse nu produce durere, deoarece impulsurile periferice sunt frenate central. Blocul de transmisie poate fi depăşit experimental (3) .

Canalul TRPA1

Canalul TRPA1se deosebeşte net structural de celelalte canale TRP. Este exprimat în neuronii ganglionilor rădăcinii posterioare a nervilor spinali şi în trigemen. A fost evidenţiat şi în urechea internă. TRPA1 este activat lent prin răcire şi prin substanţe iritante (izotiocianaţi, cinnamaldehidă). Este posibilă participarea sa în producerea durerii după expuneri prelungite la frig extrem (3,9).

Concluzii

Canalele ionice TRP îndeplinesc funcţii diverse în sistemele biologice. TRPV1, primul canal studiat din această clasă este legat primar de nocicepţia acută şi inflamaţia neurogenă. Pe măsura extinderii cunoaşterii multiplelor tipuri de canale ale acestei superfamilii, au fost identificate alte canale cu rol evident în durere. Neuronii implicați în nocicepție coexprimă în proporție variabilă diversele tipuri de canale TRP.

Bibliografie

1. Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling D, Levine JD. A transient receptor potential vanilloid 4-dependent mechanism of hyperalgesia is engaged by concerted action of inflammatory mediators. J Neurosci. 2006; 26: 3864-3874.
2. Amann R, Maggi CA. Ruthenium red as a capsaicin antagonist. Life Sci. 1991; 49: 849-56.
3. Babes A, Zorzon D, Reid G. Two populations of cold-sensitive neurons in rat dorsal root ganglia and their modulation by nerve growth factor. Eur J Neurosci. 2004; 20: 2276-2282.
4. Benham CD, Davis JB, Randall AD. Vanilloid and TRP channels: a family of lipid-gated cation channels. Neuropharmacology. 2002; 42: 873-888.
5. Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. Pharmacol Rev. 2005; 57: 427-450.
6. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. Eur J Biochem. 2004; 271: 1814-1819.
7. Greffrath W, Binzen U, Schwarz ST, Saaler-Reinhardt S, Treede RD. Co-expression of heat sensitive vanilloid receptor subtypes in rat dorsal root ganglion neurons. Neuroreport. 2003; 14: 2251-2255.
8. Liedtke W. TRPV4 as osmosensor: a transgenic approach. Pflugers Arch. 2005; 45: 176-180.
9. Nilius B, Voets T. TRP channels: a TR(I)P through a world of multifunctional cation channels. Pflugers Arch. 2005; 451:1-10.
10. Rutter AR, Ma QP, Leveridge M, Bonnert TP. Heteromerization and colocalization of TrpV1 and TrpV2 in mammalian cell lines and rat dorsal root ganglia. Neuroreport. 2005; 16: 1735-1739.
11. Smart D, Jerman JC. Anandamide: an endogenous activator of the vanilloid receptor. Trends Pharmacol Sci. 2000; 21: 134.
12. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. Pharmacol Rev. 1999; 51: 159-212.
13. Tominaga M, Julius D. Capsaicin receptor in the pain pathway. Jpn J Pharmacol. 2000; 83: 20-24.
14. Van Der Stelt M, Di Marzo V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. Eur J Biochem. 2004; 271: 1827-1834.
15. Veronesi B, Oortgiesen M. The TRPV1 receptor: target of toxicants and therapeutics. Toxicol Sci. 2006; 89: 1-3.
16. Zegarska B, Lelinska A, Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Pharmacol Rep. 2006; 58: 13-21.

superfamilii, au fost identificate alte canale cu rol evident în durere. Neuronii implicaţi în nocicepţie coexprimă în proporţie variabilă diversele tipuri de canale TRP.

Bibliografie

1. Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling D, Levine JD. A transient receptor potential vanilloid 4-dependent mechanism of hyperalgesia is engaged by concerted action of inflammatory mediators. J Neurosci. 2006; 26: 3864-3874.
2. Amann R, Maggi CA. Ruthenium red as a capsaicin antagonist. Life Sci. 1991; 49: 849-56.
3. Babes A, Zorzon D, Reid G. Two populations of cold-sensitive neurons in rat dorsal root ganglia and their modulation by nerve growth factor. Eur J Neurosci. 2004; 20: 2276-2282.
4. Benham CD, Davis JB, Randall AD. Vanilloid and TRP channels: a family of lipid-gated cation channels. Neuropharmacology. 2002; 42: 873-888.
5. Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. Pharmacol Rev. 2005; 57: 427-450.
6. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. Eur J Biochem. 2004; 271: 1814-1819.
7. Greffrath W, Binzen U, Schwarz ST, Saaler-Reinhardt S, Treede RD. Co-expression of heat sensitive vanilloid receptor subtypes in rat dorsal root ganglion neurons. Neuroreport. 2003; 14: 2251-2255.
8. Liedtke W. TRPV4 as osmosensor: a transgenic approach. Pflugers Arch. 2005; 45: 176-180.
9. Nilius B, Voets T. TRP channels: a TR(I)P through a world of multifunctional cation channels. Pflugers Arch. 2005; 451:1-10.
10. Rutter AR, Ma QP, Leveridge M, Bonnert TP. Heteromerization and colocalization of TrpV1 and TrpV2 in mammalian cell lines and rat dorsal root ganglia. Neuroreport. 2005; 16: 1735-1739.
11. Smart D, Jerman JC. Anandamide: an endogenous activator of the vanilloid receptor. Trends Pharmacol Sci. 2000; 21: 134.
12. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. Pharmacol Rev. 1999; 51: 159-212.
13. Tominaga M, Julius D. Capsaicin receptor in the pain pathway. Jpn J Pharmacol. 2000; 83: 20-24.
14. Van Der Stelt M, Di Marzo V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. Eur J Biochem. 2004; 271: 1827-1834.
15. Veronesi B, Oortgiesen M. The TRPV1 receptor: target of toxicants and therapeutics. Toxicol Sci. 2006; 89: 1-3.
16. Zegarska B, Lelinska A, Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Pharmacol Rep. 2006; 58: 13-21.

FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN SYNDROME

Dan L. Dumitraşcu, Vlaicu Şandor

UMF Iuliu Haţieganu, Cluj

Rezumat

Durerea abdominală funcţională este un sindrom recent conturat de criteriile roma ii de clasificare şi diagnostic al tulburărilor funcţionale digestive şi confirmat de criteriile roma iii în curs de apariţie în acest an. Prezentăm criteriile diagnostice pentru durerea funcţională digestivă; date de epidemiologie, unde valorile sunt foarte variate după zona geografică şi criteriul diagnostic utilizat şi principiile terapeutice, în condiţiile în care pînă acum nu există un tratament standard pentru durerea funcţională abdominală cronică. Antidepresivele şi antispasticele sunt medicamentele cele mai indicate în durerea abdominală funcţională.

Abstract

The functional abdominal pain syndrome is a rather recently identified syndrome, coined by the rome ii working group and confirmed by the rome iii criteria working group which will issue this year the new standards of classification and diagnosis of functional gastrointestinal disorders. In this review we present the diagnostic criteria for the functional abdominal pain, data on its epidemiology, where the values are very different according to the geographic area and the used diagnostic criteria and the therapeutic principles. Until now we do not have a perfect therapy, but antidepressants and antispasmodic drugs are the most frequently used in the functional abdominal pain syndrome.

Definition, characterization

The functional abdominal pain syndrome (FAPS) is one of the rarest functional gastrointestinal disorders (FGID). FGID represent disorders attributed to the digestive tract where no organic or biochemical changes can be detected (1). FAPS is the disorder of the abdomen where pain is detected, without any structural or systemic change (2). In order to be sure that such a pain is really functional it has to meet chronological criteria. This represents a history of at last 6 month (more than for the usual FGID, where a length of the history of 3 month is necessary). FAPS is defined as a pain of abdominal origin of at least 6 months, which should not be consecutive, in the preceding 12 months. FAPS represent isolated pain, without changes of the digestive transit (i.e. constipation or diarrhea, typical for the irritable bowel syndrome) and without epigastric discomfort (suggesting dyspepsia) or heartburn (suggesting gastroesophageal reflux disease). The diagnosis relies on the careful exclusion of any organic diseases by clinical examination, blood tests, imaging techniques.

FAPS appears to be an uncommon condition with descriptions often restricted to case reports (3). The epidemiology of FAPS is incompletely known because of limited available data and methodological difficulties in establishing the diagnosis. Although many studies have detailed the epidemiology of abdominal pain in general and of IBS, few studies focus exclusively on FAPS.

Abdominal pain (upper and lower) is common, following headaches in prevalence among pain complaints (4) and occurring in one-third of the general population. It is perceived as a highly bothersome symptom by both patient and medical practitioner (5). Abdominal pain frequently is produced by or attributed to non-digestive organs, such as those in the urinary or gynecological systems, and disorders in these locations must be excluded before the diagnosis of FAPS can be established. Likewise, chronic abdominal wall pain can be confused with FAPS (6).

Some population subsets potentially are predisposed to complain of abdominal pain. FAPS may be more common in these subsets, and general prevalence figures would be distorted if these subjects were disproportionately represented. Abdominal pain commonly is encountered in patients surviving a strong psychosocial stress. For example, a high prevalence of Holocaust survivors reports chronic abdominal pain (7). FAPS also may be more prevalent in subjects with histories of sexual or physical abuse. Children with abdominal pain develop with high prevalence adulthood psychiatric disorders that have been associated with functional disorders (8). Consequently, such subjects, if over represented, could influence adult prevalence rates of FAPS.

Epidemiological issues

It is generally considered that FAPS is less common than other functional gastrointestinal disorders, such as functional heartburn, functional dyspepsia or IBS. The best available prevalence data were supplied by a US householder's survey (9). In this self-report investigation, the prevalence of chronic abdominal pain was 2.2%. Only half of these had visited a physician for the symptom. The national estimate for the USA was 1.7% (95% confidence interval 1.3-2.2%) (9). Because of the self-report method used, the true prevalence likely is lower. In a large Canadian survey (10), the prevalence of FAPS was 0.5%. Unspecified functional abdominal pain, an incomplete form of FAPS or preliminary diagnosis, was found at a rate of 2.1%. This figure is not significantly different from the prevalence rate extracted from the US householder survey (9), wherein the diagnosis of unspecified functional abdominal pain was not segregated from the total.

A much higher prevalence of functional abdominal pain was found in an Australian study using a modified Rome I questionnaire. Prevalence of functional abdominal pain (in the preceding 12 months) was 38.2%, pain prevalence in the preceding month was 17.7%, and prevalence after exclusion of potentially incriminated organic diseases remained at 6.7%. (11). These results did not exclude cases of IBS; indeed 35.5% of the pain subjects also met criteria for IBS. Overlap with functional heartburn also was common (45.8%). Using these methods and restricting the findings only to patients without other functional GI disorders still resulted in a higher prevalence of FAPS (10.3%) than had been observed in the North American studies.

Results from other countries vary with methods used but generally suggest low rates of FAPS. In a multinational Asian investigation (12), only 0.7% of the patients with functional GI disorders fulfilled the criteria for FAPS. The prevalence of functional chronic abdominal pain was 1.2% in a British population (13). Among a group of 200 first-year Romanian medical students, wherein an unexpectedly high prevalence of esophageal symptoms was detected, no case of FAPS was identified (14).

In the US householder survey, the diagnosis of FAPS was more common in females (F: M=1.53) (9). In the Canadian study (12), males and females reported FAPS at similar rates, but unspecified functional abdominal pain was twice as common in females as males. Data associating FAPS in females with phases of the menstrual cycle that have been reported in IBS are unavailable for FAPS. Available data indicate that prevalence of FAPS reaches a peak in the fourth decade of life (35-44 years in the US householder survey) and decreases in later age.

Patients with FAPS have high healthcare resource use and impose a significant economic burden. In the US householder survey they visited a medical doctor an average of 1.52 times in the previous year for abdominal pain and 5.66 times for non-digestive symptoms (9). In the same survey, patients with FAPS visited a physician four times more frequently than people without abdominal complaints. In the Australian study, 75.9% of the subjects with FAPS had consulted a physician, and about half of them saw physicians 1-3 times a year (11). In the USA, FAPS patients missed work an average of 11.8 days in the previous year, three times more than subjects without abdominal symptoms, and felt too sick to go to work at the moment of the survey in 11.2% of cases, about three times more frequently than respondents without functional gastrointestinal disorders (9). The amount of work absenteeism likely correlates with perceived pain intensity in FAPS as it does in IBS, although this has not been studied specifically).

Familial clustering of FAPS has not been investigated. Family data may be influenced by or reflect psychiatric comorbidity that commonly is present in patients with FAP. In psychiatric nosology, FAPS would qualify as a somatoform pain disorder and satisfy a pain criterion toward the diagnosis of somatization disorder. As such, familial aggregation would be expected. Among the somatoform disorders as identified by DCI-10, functional pain disorder (including pain centered at any segment of the body) has a prevalence of up to 12% in the general population, 5-7% in general practice, and up to 30% in specialized pain ambulatory centers in Germany (15).

Summary of therapeutical issues

According to the bio-psycho-social model of Engel, the management of this rare but bothersome condition is based on the approach of life style and behavioural factors and on the pharmacological therapy. The cognitive-behavioural therapy, hypnotherapy, are useful but no evidence is available as in the case of IBS because the condition is not so common.

Drug therapy relies on antidepressants and antispasmodic drugs (1). No perfect therapy has been established for FAPS. According to EBM criteria, there is only losing evidence on beneficial interventions in FAPS, because the condition is rare and it is difficult to organize trials. Tricyclic antidepressants do not prove less useful than more expensive SSRIs. Attempts have been undertaken with leuprolide (GRH antagonist), topical applications of capsaicin, etc.

References

1. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, WG Thompson, WE Whitehead. Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders, Degnon Associates, McLean, VA, 2000.

PROFILUL ENDOCRIN AL DURERII

Corneliu Neamţu

Disciplina de Fiziologie, Facultatea de Medicină Dentară
UMF „Gr.T.Popa” Iaşi

Fenomen extrem de complex, Durerea este unul dintre cele mai polimorfice procese din punct de vedere al producerii atât în condiţii fiziologice cât şi patologice.

Participarea a numeroase şi importante structuri anatomice extra- şi intranvraxiale, ca şi a unei abundente game de neurotransmiţători şi neuromodulatori generează frecvent sentimentul derutant şi frustrant al imposibilităţii practice de coherentizare a multitudinilor de participări implicate şi determinări directe/indirecte a structurilor neuro-morfo-chimice ce constituie substratul transmiterii şi modulării Durerii.

Existenţa a numeroase circuite neuronale/chimice şi bucle de feed-back ale durerii, dintre care multe stau la baza şi a altor procese fiziopatologice precum anxietatea, panica, frica, depresia, etc. complică enorm tentativele de ordonare şi ierarhizare a mecanismelor cu nivele diferite de participare, atât în transmisia cât şi modularea durerii, fenomene care au loc de fapt aproape simultan.

La acest tablou general se adaugă convingător şi sistemul endocrin atât cel clasic cât şi cel al hormonilor locali (APUD).

Cu totul departe de a fi exhaustivă lucrarea prezentă focalizează unele aspecte privind intervenţia unor hormoni în mecanismele durerii, hormonii care îşi realizează această participare alături sau prin neurotransmiţători/neuromodulatori sau chiar independent de aceştia, având chiar ei roluri de neuromodulatori.

Unul din cei mai cunoscuţi hormoni clasici cu implicare în transmisia durerii este **Calcitonina** (CT), mai ales şi din cauza consecinţelor pe care le-a avut punerea în evidenţă a acestei acţiuni în practica medicală.

Posibilele efecte antinociceptive ale sale au fost sugerate tot din terapeutică bazate pe observaţiile clinice care atestau o scădere a durerilor osoase la bolnavii ce primeau acest hormon în vederea favorizării fixării calciului în boala Paget, în osteoporoza post-menopauzală, post-fractură sau în metastazele neoplazice osoase.

În afecţiunile de acest tip caracterizate de o intensă resorbţie osoasă însoţită de creşterea locală a H^+, prostaglandinelor şi kininelor, generarea acestor substanţe declanşează dureri osoase intense. Tratarea acestor dureri, dar şi a altora (de ex. durerile artritice, post-histerectomie, etc.) cu Calcitonină induce reducerea semnificativă a suferinţei algice chiar la pacienţi la care terapia opiată nu mai are efect.

Argumente din cercetarea fundamentală întregesc aceste constatări precum faptul că celulele C tiroidiene secretoare de CT derivă din crestele neurale, cât şi localizările dovedite autoradiografic ale CT în substanţa gri periapeductală, locus coeruleus, hipotalamus şi în formaţia reticulată a trunchiului cerebral şi a măduvei, adică în structuri nervoase cunoscute ca fiind puternic implicate în transmisia şi modularea durerii. Neuroni calcitoninergici sunt de asemenea prezenţi în straturile 4-5 Rexed din cornul posterior medular, în nucleul senzitiv spinal al nervului Trigemen şi în nucleul senzitiv vagal din trunchiul cerebral, arii care răspund major de sensibilitatea senzitivă a extremităţii cefalice îndeosebi, dar nu numai.

Pe de altă parte, administrarea centrală a CT la animalul de experienţă are ca efect creşterea semnificativă a pragului de durere. În schimb, **Calcitonin-gene related-peptide** (CGRP) o rudă genetică a CT, este un important neurotransmiţător al durerii dar are în acelaşi timp şi implicaţii anti-nociceptive în administrare sistemică şi intracerebro-ventriculară.

Efectul antinociceptiv al CGPR exogen s-ar putea explica prin cuplarea sa cu receptorii CT-like endogeni, pentru că deşi caracteristicile şi distribuţia siturilor centrale de legătură ale CGRP şi CT diferă, fiecare din cei doi hormoni pot reacţiona încrucişat cu situri specifice din sistemul nervos central.

Administrarea intracerebro-ventriculară de CT la animalul de experienţă poate avea efecte comparabile cu cea de morfină. Perfuzia intravenoasă la om cu CT induce creşterea semnificativă a reactivităţii beta-endorfin-like în plasmă urmată de instalarea analgeziei punându-se problema daca CT interferă cu receptorii opiaţi cu toate că lipseşte toleranţa la administrarea repetată precum şi efectul naloxonului ca antagonist al CT. De altfel, in vitro CT este inactivă nelegându-se de receptorii opiaţi extraşi din omogenatele din creier, dar administrate intratecal la pacienţii cu dureri cronice (metastaze neoplazice) determină analgezie nemediată opiat.

Administrând cronic CT (25 zile) la şobolan pe cale intraperitoneală noi am constatat că dup 15 zile de tratament nu se obţin efecte semnificative privitoare la modificarea pragului la durere; în schimb după 25 de zile se constată o creştere marcată şi stabilă a acestuia (Neamţu şi colab., 1992). Având în vedere că tratamentul cu CT se adresează turnoverului calciului în organism, am verificat veridicitatea posibilului efect analgezic al CT prin monitorizarea calciuriei. S-a evidenţiat astfel ca efectul metabolic al CT este in relaţie liniara cu efectul analgezic ,acesta din urma părând a fi rezultanta acţiunii cumulative al hormonului (prin administrare indelungată) demonstrata de hipercalciurie.

Au apărut în literatură opinii după care, fie CT ar determina analgezie prin modificarea fluxului calcic ce traversează neuronii, efectul antinociceptiv fiind direct proporţional cu hipocalcemia si antagonizat de administrarea de calciu,fie CT ar acţiona ca modulator al calciului iar acesta la rândul lui ar modifica nivelul opioizilor centrali .

Un alt hormon implicat în transmisia şi modularea durerii este **Somatostatin** (SST). Experimente cu somatostatin au pus iniţial întrebarea dacă sinteza şi eliberarea sa în condiţii de nocicepţie este cauză sau efect, sau dacă SST-ul îndeplineşte rol de neurotransmiţător al mesajului algic, ori dimpotrivă modulează în sens inhibitor conducerea aferenţială nociceptivă.

Discuţii aprinse sunt însă şi în ceea ce priveşte rolul neurohormonului SST în transmisia durerii. Datele din literatură obţinute până în prezent par a indica un efect inhibitor al acestuia, efect în care par a fi implicaţi receptorii SST_{2A} localizaţi pe axonii amielinici. Stimularea lor determină atenuarea răspunsurilor din fibrele C la excitaţii termice şi mecanice precum şi scăderea sensibilităţii induse de bradikinină. Aceste date oferă speranţe privind rolul antinococeptivi al agoniştilor somatostatinici (Carlton şi colab., 1999).

Studii recente efectuate de Kim şi colab (1999), au arătat că agoniştii receptorilor de SST (de ex. Sandostatin) reduc reversibil potenţialele postsinaptice excitatorii evocate care sunt mediate prin receptori non-NMDA fără a avea efect asupra acelor spontane şi nici asupra acelor generate de glutamat. Se consideră că acţiunea inhibitoare a Somatostatinei s-ar realiza prin receptori presinaptici.

De asemnenea, SST s-a găsit a fi scăzut în lichidul cefalorahidian al bolnavilor cu dureri cronice, iar la bolnavii cu dureri neoplazice se obţin efecte benefice analgezice cu ajutorul perfuziei de SST.

Melatonina (MT), hormonul principal al glandei epifize ce coordonează răspunsurile adaptative ale organismului la schimbările ciclice din mediul extern, posedă capacitatea de creştere a potenţialului imunologic şi antistres a organismului.

Receptorii pentru Melatonină sunt prezenţi în structurile participante în mecanismul durerii iar pe de altă parte se află în strânsă interrelaţie cu receptorii benzodiazepinici şi GABA-ergici. Există puţine semnale în literatură privind implicarea melatoninei în nocicepţie. Observaţii făcute de Lakin (1981), Kumar (1982) şi Lowenstein (1984) arată că melatonina induce efecte analgezice şi anticonvulsivante iar Maestroni (1989) încearcă descrierea unei corelaţii între Melatonină şi sistemul opiat endogen (agoniştii miu) în condiţii de stres dar confirmările nu sunt încă suficient de convingătoare.

Alte cercetări arată că pineala nu ar avea de fapt o funcţie antistres în tot cursul celor 24 de ore şi că ea nu ar răspunde la stresul din timpul zilei provocat experimental (Segghie, 1985). Funcţia antistres a melatoninei s-ar declanşa înaintea aplicării factorului stresant, adică în perioada de pregătire a stresorului având un rol anticipativ de combatere a dezordinilor induse de stres.

Rolul antistres al melatoninei sugerează în cadrul global al creşterii rezistenţei la diferiţi factori stresori şi eventuala scădere a excitabilităţii la durere prin ridicarea pragului sensibilităţii algezice.

Pornind de la această idee noi am găsit la şobolan creşterea semnificativă a pragului la durere prin administrarea de Melatonină, acţiune blocată de naloxon (antagonist de receptori opioizi) (Neamţu, 2000).

Considerăm că dacă un astfel de efect antinociceptiv există, el ar putea fi cu greu intrepretat în afara acţiunilor bine cunosute ale MT: antistres, sedative şi hipnotice.

Semnale indirecte mai de demult par să sugereze rolul antinociceptiv al melatoninei şi anume: efectul protector al acesteia în modelele de durere inflamatorii (Cazzocrea, 1991), generarea migrenei la persoane cu deficienţe în secreţia de melatonină (Taglia, 1986) acţiunea de reducere de către melatonină a neurotoxicităţii data de aminoacizii excitatori (Cabrera, 2000).

Există discuţii privind participarea melatoninei şi în mecanismul durerii migrenoase. Migrena are drept cauză primară agresarea neuronilor cerebrali prin stres, inflamaţii, traumatism, tumoare, etc., urmată secundar de modificarea diametrului vaselor de sânge extra şi intracraniene cu implicarea sistemelor nonadrenergic şi serotoninergic.

Participarea factorilor de mediu în etiopatogenia durerii migrenoase se pare că este mai bine explicată totuşi prin implicarea glandei pineale (ce se află în afara sistemului nervos central şi este neprotejată de bariera hematoencefalică) sensibilă la stimuli externi. Având în vedere rolul inhibitor al Melatoninei asupra secreţiei catecolaminelor cerebrale, nu este exclus ca Melatonina să fie un hormon cu rol modulator care influenţează comportamentul durerii cel puţin prin componenta adrenergică.

Alte ipoteze care încearcă să descifreze modul de implicare a MT în acţiunile neuroprotective şi analgezice ar fi interrelaţiile acesteia cu monoxidul de azot (NO), opioidele şi GABA.

Inhibarea de către Melatonină a Nitric oxid sintetazei (NOS) (Betahhi, 1998) evidenţiază o capacitate supresivă a acesteia asupra NO asemănătoare celei posedate de L-NAME, unul din inhibitorii cunoscuţi de NO cu efecte clare analgezice. Pe de altă parte complexul pineală-melatonină comunică cu axa hipotalamo-hipofizară în care relaţia melatonină-sistem opiod endogen se conturează ca principală.

Există date care au evidenţiat proprietatea Melatoninei de a stimula opioidele via celule imunocompetente activate de antigen sau de stres, sugerându-se că Melatonina ar lucra prin mecanisme comune cu sistemul opioid endogen, fie pe cale centrală în cadrul sistemului neuroendocrin, fie periferic prin sistemul imun cu acţiune finală de optimizare a homeostaziei neuro-imuno-endocrine.

În ceea ce priveşte relaţia cu GABA se pare că există un sistem GABA-ergic pineal propriu eliberat din pinealocite în urma stimulării depolarizante prin mecanism calciu dependent şi calciu independent sau prin stimulare de către noradrenalină prin stimularea receptorilor alfa 1 adrenergici.

Durerea fiind un generator puternic al stării de stres duce implicit la creşterea puternică a activităţii simpato-adrenalecu rol important în configurarea comportamentului de stres şi asociat celui de durere.

Unul din hormonii implicaţi în mecanismele comportamentale (de învăţare, memorie) este hormonul **Arginin vasopresina** cu rol modulator în reactivitatea la stres şi chiar la durere. Sunt cunoscute astfel în prezent, efectele analgezice ale administrării sistemice de Arginin vasopresină care creşte timpul de latenţă al răspunsului la durere, precum şi faptul că şobolanii Bratleboro la care lipseşte Vasopresina (datorită unui defect genetic autosomal) sunt tipic hiperalgici, această stare fiind suprimată prin administrare de Arginin vasopresină.

Faptul ar putea fi explicat prin proiecţiile neuronilor AVP-ergici şi oxitocino-ergici din trunchiul cerebral spre structuri hipotalamo-hipofizare dar şi extrahipotalamice, incluzând pe cele care modulează informaţia dureroasă, ca de exemplu nucleii senzoriali ai trigemenului, vagului şi substanţa gelatinoasă a cornului dorsal.

Analgezia AVP are o relativă specificitate, fiind independenta atât de mecanismul de control opiatergic endogen cât şi de efectul hipertensiv.

Cercetări recente au confirmat că pacienţii cu sindroame dureroase cronice, difuze sau regionale (de exemplu Sindromul fibromialgic) prezintă o activitate anormală a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală (HHCS)(Claw- 1997, Calis- 2004).

Întrucât **Hormonul de eliberare a corticotropinei** (CRF) este principalul activator al axei HHCS există opinia potrivit căreia acest neurohormon hipotalamic ar putea avea un rol important în mecanismul acestor sindroame.

În prezent este stabilit efectul modulator periferic al CRF asupra durerii, efect dependent mai ales de eliberarea de beta-endorfine din celulele imune în timpul proceselor inflamatorii (Schafer, 1997).

CRF este implicat şi în durerea viscerală, fapt care constituie obiect de studiu al multor publicaţii. În acest context CRF apare ca „trigger" al hiperalgeziei viscerale şi inflamatorii via activării căilor parasimpatice (dar independent de axa HHCS) sau activarea sistemului noradrenergic (Tache, 2004). În schimb participarea CRF la modularea durerii somatice (de ex. efectul analgezic) este mai puţin clară şi cu rezultate contradictorii (Melzack, 2000).

Distribuţia largă a receptorilor CRF (RCRF$_1$, RCRF$_2$) în creier reprezintă tot atâtea **ţinte** prin care neurohormonul poate modula durerea, din care unele participări pot fi independente de axa HHCS.

Trebuie ţinut seama de asemenea de faptul că RCRF modulează şi comportamente înrudite cu comportamentul la durere, de exemplu comportamentul de anxietate şi frică, în principal prin activarea axei HHCS (Wade-1990, Takahasi-2002).

După unii cercetători axa HHCS poate influenţa durerea independent de glanda suprarenală prin implicarea eliberării de ACTH şi beta-endorfine (Vissers-2004) de către hipofiză, dar aserţiunea continuă a fi neconvingătoare deoarece multe din efectele comportamentale ale CRF se menţin după hipofizectomie (Berridge şi Dunn, 1989), iar nivelul plasmatic de corticosteron nu se poate corela întotdeauna cu comportamentul de durere,

Creşterea corticosteronului circulant după administrarea de CRF poate rezulta din efectele mixate inhibitorii şi excitatorii pe care acesta le are asupra proiecţiilor interneuronilor gabaergici asupra neuronilor conţinând CRF din nucleul paraventricular hipotalamic.

Există de asemenea dovezi că CRF activează circuitele descendente inhibitorii ale durerii care ajung în măduva spinării (activarea sistemului inhibitor antinociceptiv endogen) (Henri,1999), deşi nu toţi cercetătorii găsesc scăderea expresiei genice *c-fos* în ariile nociceptive ale cornului posterior (Ohashi, 2003).

In durere,dozările CRF cunosc creşteri înalte în arii precum hipotalamusul, amigdala, septum, substanţa gri-peri-apeductală şi locus coeruleus (Van Pett-2000, Bittencourt-2000).

În amigdală de ex. CRF inhibă tonic comportamentul de durere (Cui, 2004), în timp ce în locus coeruleus receptorii CRF_1 activează neuronii adrenergici care mediază analgezia de stress (Tsuruoka- 2004).

CRF are capacitatea de a acţiona via hipotalamus stimulând neuronii oxitocinergici ce au efect antinociceptiv (în acest sens se pot face corelaţii interesante cu efectul cunoscut „de plăcere” evocat de oxitocină) sau de a activa neuroni ce proiectează în substanţa gri periapeductală influenţând răspunsurile la stimulii nociceptivi (Lump-2001).

În practica medicală faptele au importanţă întrucât efectele antinociceptive ale CRF cresc posibilitatea ca tratarea depresiei cu antagonişti CRF_1 să crească sensibilitatea la durere a unor pacienţi (Claw- 2006).

La cele prezentate mai sus privind participarea endocrină în transmisia şi modularea durerii se mai pot adăuga intervenţiile **Prolactinei** (în excitaţiile nociceptive cutanate creşte semnificativ prolactina circulantă, asocierea fibromialgiei cu hiperprolactinemia), **Hormonul eliberator de gonadotropine** (eficace în terapia durerii pelvine), **Oxitocina** (creşte semnificativ în plasmă şi LCR după electroacupunctură, TENS sau stimulări cutanate termale), precum şi a unor **Hormoni locali** centrali (neurohormoni de tipul **Colecistokinină, Neurotensină**), toţi cei enumeraţi având implicaţii semnificative atât în plan conceptual cât şi în practica medicală.

INFLUENŢA OPIOZILOR ASUPRA FUNCŢIEI RENALE - O ABORDARE FIZIOFARMACOLOGICĂ

Gabriela Damean, Ostin C. Mungiu

Centrul de Studiu şi Terapie a Durerii

Abstract:

Opioids have a strong influence on the renal function through different mechanisms, producing changes in the renal excretion of water and sodium. Several studies have proved that opioids influence renal function according to the agonist profile used. Although opioids are reported to be effective in pain management, their toxic effects should be kept in mind during chronic usage.

Derivaţii opioizi s-au dovedit extrem de importanţi în tratamentul durerii acute sau cronice, însă orice modificare a funcţiei renale condiţionează puternic utilizarea acestora. Există studii care demonstrează că, acţionând în periferie sau la nivel central, prin mecanisme neuronale sau hormonale, aceste substanţe pot modifica excreţia urinară de sodiu şi apă în acord cu profilul agoniştilor specifici (2,3,7). Se ştie de asemenea că opioizii endogeni pot influenţa semnificativ homeostazia renală. Astfel, în restricţia de sodiu, activarea sistemului opioid endogen determină prin mecanism central stimularea reabsorbţiei renale a acestuia. Observaţii recente au lansat şi ipoteza implicării opioizilor endogeni în patogeneza sindromului uremic, fapt susţinut de existenţa unor nivele plasmatice mari de β endorfine la pacienţii cu insuficienţă renală. Se pare că această concentraţie excesivă de opioizi ar putea exacerba sau contribui la dezvoltarea unor simptome frecvente în uremie, cum ar fi pruritul, greaţa, alterarea mentală sau miocloniile (6,10).

Agoniştii receptorilor opioizi şi funcţia renală

Date experimentale arată că administrarea centrală a *agoniştilor μ opioizi* (ex. dermorphin) produce creşterea diurezei şi diminuarea excreţiei de sodiu, fără alterarea ratei de filtrare glomerulară sau a fluxului sanguin renal, toate aceste efecte fiind contracarate de preadministrarea unui antagonist μ selectiv. S-a demonstrat că răspunsul antinatriuretic depinde de receptor, dar nu şi de inervaţia renală, în timp ce modificarea nivelului circulant de ADH pare a fi responsabilă de realizarea diurezei apoase. Administrarea periferică a agoniştilor μ opioizi determină răspuns diuretic, natriuretic, kaliuretic şi hipotensiv datorită eliberării de ANF (factor natriuretic atrial) (7).

O serie de experimente cercetează şi modul în care *agoniştii k opioizi* modifică excreţia renală de apă şi sodiu. Astfel, s-a observat că administrarea acestora determină o diureză apoasă selectivă, cauzată probabil de inhibarea secreţiei de ADH prin mecanism central, deşi k agoniştii opioizi ar putea acţiona şi la nivel periferic, stimulând α2 receptorii renali (7). Agoniştii k opioizi centrali, pe lângă stimularea diurezei, provoacă şi creşterea activităţii nervoase simpatice renale, având şi un efect antinatriuretic dependent de inervaţie (3,7). Este cunoscut faptul că nucleul paraventricular hipotalamic (PVN) (mai ales regiunea magnocelulară) conţine un număr mare de neuroni care sintetizează şi eliberează vasopresină. Cercetările au relevat că tot la acest nivel există şi o concentraţie crescută a agonistului endogen dynorfină A (1-17), agonist care interacţionează cu numeroşi receptori k prezenţi în acest nucleu. Datorită acestui fapt s-a speculat posibilitatea ca această formaţiune hipotalamică să fie sediul de acţiune al agoniştilor k opioizi. În sprijinul acestei ipoteze vin şi observaţiile efectuate la şobolani cu agonistul k selectiv U-50488H care, injectat în regiunea magnocelulară, determină diureză apoasă, fără a afecta funcţia cardiovasculară şi fără stimulare simpatică renală. Alternativ, activarea receptorilor k din porţiunea parvocelulară are drept consecinţe creşterea presiunii arteriale medii şi a excreţiei renale de sodiu, în paralel cu o scădere a frecvenţei cardiace şi a activităţii nervoase simpatice renale. Privite în ansamblu, aceste observaţii sugerează faptul că sediul receptorilor k a căror activare produce diureză este în regiunea magnocelulară a PVN, în timp ce receptorii k responsabili de efectul antinatriuretic au un alt sediu central, în afara nucleilor hipotalamici (2).

În studii experimentale efectuate pe şobolani, *agoniştii δ opioizi* produc o creştere semnificativă a diurezei şi a excreţiei urinare de sodiu, fără modificarea frecvenţei cardiace sau a presiunii arteriale medii, aceste efecte fiind însă abolite de blocarea receptorilor şi de denervaţia renală bilaterală cronică (7).

Tratamentul cu opioizi la pacienţii cu disfuncţie renală

Deşi majoritatea opioizilor sunt metabolizaţi la nivel hepatic, produşii rezultaţi sunt epuraţi în special pe cale renală. Astfel, disfuncţia renală creşte riscul toxicităţii medicamentelor prin afectarea eliminării acestora din organism. Factorii care pot afecta farmacocinetica opioizilor sunt: hipoalbuminemia, configuraţia anormală a albuminei, hiperlipoproteinemia ,etc.

Opioizii sunt folosiţi în insuficienţa renală pentru controlarea sindromului dureros refractar la alte tratamente. Durerea este frecventă la pacienţii dializaţi şi se poate datora comorbidităţilor (neuropatia diabetică, artrita), bolii renale primare (rinichi polichistic), complicaţiilor insuficienţei renale (osteodistrofia renală, calcifilaxia), sau dializei (durerea abdominală în dializa peritoneală, durerea datorată fistulei, crampe, cefalee) (5).

În general, utilizarea opioizilor pentru tratamentul durerii la pacientul renal trebuie intens monitorizată. Date din literatură sugerează că hidromorfona oral şi fentanylul şi alfentanylul parenteral (subcutanat) ar fi asociate cu o toxicitate mai mică, în timp ce morfina, oxycodona şi buprenorfina ar trebui utilizate cu extremă prudenţă, iar petidina chiar evitată (6). De asemenea, methadona şi sufentanylul par să fie sigure, cu precizarea că opioizii „siguri" în insuficienţa renală trebuie să fie cel puţin dializabili. Se consideră că cea mai bună strategie constă în utilizarea de opioizi care sunt metabolizaţi la nivel hepatic, inclusiv fentanyl şi methadona, a căror epurare nu depinde în mare măsură de rata de filtrare glomerulară (5,8,10). Cel mai comun motiv pentru întreruperea administrării opioizilor este apariţia efectelor adverse, în special depresie respiratorie, halucinaţii, confuzie, constipaţie, greaţă şi vomă.

Transplantul renal şi derivaţii opioizi

Observaţiile clinice şi experimentale au arătat că opioizii pot afecta funcţia rinichiului transplantat. În studii efectuate pe şobolani s-a dovedit că antagoniştii receptorilor δ au un efect imunosupresiv pe alogrefa renală, modificând durata de supravieţuire. De asemenea, se pare că receptorii opioizi sunt implicaţi în reglarea sistemului renină-angitensină-aldosteron şi a presiunii sangvine într-o măsură mai mare la pacienţii transplantaţi decât la subiecţii normali. Astfel, la pacienţi cu funcţie stabilă a grefei renale, după blocarea receptorilor opioizi cu naloxon, s-au observat creşterea nivelului plasmatic de vasopresină, scăderea nivelului de aldosteron şi a activităţii reninei plasmatice, precum şi creşteri ale presiunii sistolice şi diastolice. La aceiaşi pacienţi, blocarea receptorilor opioizi a normalizat secreţia de LH şi a crescut nivelul testosteronului plasmatic, sugerând participarea acestor receptori în patogeneza axei hipotalamo-hipofizo-gonadale la pacienţii cu transplant renal (4).

În general, se consideră că blocarea receptorilor opioizi la pacienţii cu alogrefă cu risc înalt îmbunătăţeşte funcţionarea acesteia şi ameliorează procentul de supravieţuire(7,9).

Adicţia la opioizi şi afectarea renală

Literatura raportează numeroase date în legătură cu afectarea renală determinată de abuzul de opioizi, în special de heroină. Astfel, administrarea i.v. şi inhalatorie a acesteia a fost asociată cu dezvoltarea insuficienţei renale consecutivă rabdomiolizei, aspect observat şi în cazul consumului de metadonă. Nefropatia asociată abuzului de heroină se caracterizează şi prin prezenţa nefrosclerozei, precum şi prin amiloidoza care apare la cei cu istoric de administrare subcutanată a drogului, un rol favorizant în acest caz avându-l şi infecţiile cronice concomitente.

Specialiştii consideră că expansiunea mezangială este precursorul glomerulosclerozei focale, principala leziune glomerulară din nefropatia legată de abuzul de heroină. Astfel, studii in vitro au arătat posibilele efecte ale morfinei în dezvoltarea leziunilor interstiţiale renale la pacienţii cu nefropatie asociată heroinei. Se pare că în diferite concentraţii, aceasta favorizează: proliferarea fibroblaştilor renali, apoptoza acestora, diminuarea degradării colagenului de tip IV, cu expansiune consecutivă a mezangiului, depozitarea de complexe imune în mezangiu, alterarea celulelor mezangiale cu intensificarea formării de radicali oxizi.

Histologic, se evidenţiază la nivel renal prezenţa de arii vacuolare tubulare, depozite de material lipidic în celulele glomerulare, infiltrate cu macrofage şi mononucleare, necroză focală şi hemoragie. Clinic, aceste modificări se exprimă prin prezenţa sdr. nefrotic, IRA, HTA (1,7).

Concluzii

Dat fiind faptul că opioizii se dovedesc eficienţi în managementul durerii, cunoaşterea efectelor şi a mecanismelor prin care aceştia interacţionează cu funcţia renală ar trebui atent luate în consideraţie de către medicul clinician, în ideea de a evita pe cât posibil riscul administrării acestora la bolnavii renali. În lipsa altor alternative terapeutice, monitorizarea atentă, ajustarea dozelor şi utilizarea opioizilor cu profil renal favorabil permit folosirea clinică a acestora.

Bibliografie

1. Atici Sebnem, Ismail Cinel, Nurcan Doruk, Gulcin Eskandary, Ugur Oral: *Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: An experimental long term treatement model*, J.Biosci. 30(2) 2005, 245-252

2. Gottlieb B. Helmut, Kurt J.Varner, Velga A. Kenigs, Antonio M. Cabral, Daniel R. Kapusta: *Differantial Cardiovascular and Renal Responses Produced by Microinjection of the k-Opioid U-50488H [(trans-3,4-Dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrodinyl) cyclohexyl]-benzene-acetamide) Methane Sulfonate] into Subregions of the Paraventricular Nucleus,* The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.312, no.2, 2004, p.678-685

3. Gottlieb B. Helmut, Daniel R.Kapusta: *Endogeneous central k-opioid system augment renal sympathetic nerve activity to maximally retain urinary sodium during*

hypotonic saline volume expansion, Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol 289:R1289-R1296, 2005

4. Grzeszczak W, Zukowska – Szczechowska E, Kokot F: *Effect of blockade of opiate receptors by naloxone on lutropin (LH), follitropin (FSH) and testosteron secretion in patients after kidney transplantation.* Pol Arch Med Wewn 87:250-257, 1992

5. Jeremy B. Levy, E.Joanna Chambers, Edwina A. Brown: *Supportive care for renal patient,* Nephrol Dial Transplant, 2004,19: Editorial Comment

6. Lugon R. Jocemir: *Uremic pruritus: A review,* Hemodialzsis International,vol9: 180, 2005

7. Mercadante Sebastiano, Edoardo Arcuri: *Opioids and Renal Function,* The Journal of Pain, vol 5, no 1, 2004, pp 2-19

8. Murphy E.J.: *Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease,* Anesth Intensive Care, 2005, 33(3):311-22

9. Nghiem D. D. : *Opiate receptor blockade improves function and survival of high-risk renal allografts.* Transplant Proc 25:3195, 1995

10. Rifkin S. Brian, Mark A. Perazella: *Analgesic Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Case-Based Approach,* Hospital Phzsician, 2005,p.13-22,43

ANALGEZIA DE STRES – de la experimental la clinic

Maria-Magdalena Leon, Ostin C. Mungiu

Centrul de Studiu şi Terapie a Durerii, Iaşi

Dacă la începutul secolului xx se vorbea pentru prima dată de apariţia stresului şi influenţa acestuia asupra funcţiilor organismului, acum ne aflăm în faţa unui fenomen extins, care ne modifică viaţa şi în unele cazuri chiar ne-o salvează.

Acest lucru poate fi observat cel mai bine la pacienţii care au suferit diverse accidente. Datele referitoare la aceste întâmplări nu sunt concordante. Astfel, Melzack şi col. susţin că la un lot de 138 victime consecutive ale unor accidente, care s-au prezentat la camera de gardă, 1/3 din pacienţi nu prezentau durere, chiar după injurii severe(2) ; Hăulică şi col.susţin că 40% din pacienţi nu prezintă durere în timpul accidentului, acelaşi procentaj regăsindu-se şi la cei care au primit substanţe placebo în locul anestezicelor clasice(1); Beecher raportează că 70% din soldaţii americani, răniţi la Anzio nu prezentau dureri sau acestea aveau o intensitate foarte mică, care nu necesitau analgezice(3).

Deci, organismul în situaţii extreme poate declanşa puternice mecanisme endogene, care modifică reacţia la stimuli durerosi, un fenomen de adaptare protectivă. Analgezia de stres se realizeaza prin mecanisme opioide şi non-opioide, care diferă doar prin caracteristici temporale, în urma căreia se eliberează opioide endogene. Acest fapt este demonstrat şi de Lewis şi col. care arată că expunerea repetată la stres determină o toleranţă naloxon senzitivă, dar nu naloxon insensibilă(4).

In acest proces sunt implicate axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, în urma activării acestuia fiind descărcaţi în circulaţie hormoni somatotrop, tireotrop, gonadotropi, glucagon, prolactina, ACTH, proopiomelanocortina(POMC) şi sistemul endocrin difuz, care va elibera hormoni locali enkefaline, endorfine, dinorfine şi substanţe algogene precum histamina, bradikinina, serotonina(3).

Hormonii locali sunt eliberaţi în cantităţi diferite în funcţie de tipul de stres. Astfel, în stresul emoţional se eliberează preponderent dinorfine, dar efectul analgezic naloxon reversibil este evident (Przewlocki şi col.)(5). Acelaşi lucru este demonstrat şi de Takahashi şi col. folosind un blocant al receptorilor opioizi k specifici dinorfinelor, care antagonizează analgezia datorată stresului emotional, fără a afecta analgezia prin stimulare electrica sau efort fizic(6).

Rubinstein şi col. arată că şoarecii transgenici cu gena POMC mutantă sunt incapabili să elibereze beta-endorfina şi nu prezintă analgezie opioida la stres(7). Truesdell şi Bodnar obţin acelaşi lucru prin distrugerea nucleului paraventricular din hipotalamusul anterior prin electroliză la şoareci(13). Xie şi col. arată că microinjectarea anticorpilor anti beta-endorfină scade antinocicepţia determinată de electroacupunctură(14).

Se ştie că opioidele, indiferent de natura lor endogenă sau exogenă interacţionează cu sistemul imun. Receptorii opioizi se găsesc situaţi pe imunocitele din periferie sau din SNC, iar numărul lor creşte în timpul dezvoltării inflamaţiei. Liganzii endogeni pentru aceşti receptori, peptidele opioide, se găsesc în celulele imune din ţesutul inflamat şi în situaţii de stres mediază efectul analgetic local. Supresia sistemului imun aboleşte acest efect. Relaţia dintre sistemul imun şi analgezie este studiată în cazul durerii persistente din neuropatie, radiculopatie sau leziune medulara, unde neuroinflamaţia şi activarea imună apar după injuria periferică şi centrală şi modularea răspunsului inflamator/imun poate fi o terapie(2).

Recent, noi concepte şi idei derivate din neurobiologie au adus noutăţi în organizarea şi funcţia antinocicepţiei endogene. Au fost identificate 3 mecanisme:
inhibiţia supraspinală descendentă, care este activată de stimularea nociceptivă a substanţei cenuşii periapeductale şi a nucleului raphe magnus bulbar şi are origine în activitatea neuronilor localizaţi în cortex, diencefal, trunchi cerebral şi spinal;
inhibiţia propriospinală, heterosegmentară, în care există interneuroni antinociceptivi care pot fi activaţi de stimularea noxică sau de către caile descendente supraspinale;
inhibiţia spinală segmentară, care a fost identificată în straturile superficiale ale cornului dorsal spinal şi care susţine o antinociceptie de durată prin stimularea fibrelor A-delta(3).

Coderre şi Rollman demonstrează că analgezia depinde de integritatea sistemului de transmitere monoaminergic(8). Pentru a demonstra diferenţele dintre analgezia de stres opioida şi non-opioida în sistemul monoaminergic se urmăresc efectele paraclorfenilalaninei(PCPA), naloxonului şi yohimbinei administrate şoarecelui care este supus testului hot plate. Astfel, se poate observa interacţiunea activităţii adrenergice şi endorfinice cu mecanismul serotoninergic. Yohimbina singură reduce semnificativ timpul de latenţă la hot plate, în timp ce PCPA şi naloxonul nu au efect. Naloxonul determină o scădere importantă a analgeziei în stresul prelungit şi nu are efecte în cel de durată. PCPA creşte analgezia în cazul stresului de scurtă durată şi nu are efecte asupra celui îndelungat(8).

Analgezia indusă de stres prezintă variaţii în funcţie de diverşi factori: fiziologici(vârsta, sex, ritm circadian, ciclu ovulator, variaţia presiunii arteriale, bioritm-orar/diurn, status fiziologic, etc.); genetici; psihologici.

Kavoliers şi Golea susţin că ambele sexe îşi modifică substanţial sensibilitatea nociceptivă în perioada reproducerii(9).

Unii autori susţin că femeile sunt mai sensibile la durerea indusă experimental şi cu risc mai mare de a acuza durere în clinică decât barbaţii(1). Sandu indică un prag dureros cu 50 % mai ridicat la barbaţi. Autorul consideră că acest fapt s-ar datora consistenţei pielii, densităţii receptorilor şi căilor aferente.

Sistemul endogen inhibitor la durerii poate fi activat electric sau de către factori de stres sau conditionaţi din mediu: imersie în apă rece, învăţare-concentrare, calculele matematice, sunet puternic, lovire, lumină colorată, etc.

Analgezia indusă de stres poate fi determinată de diverşi factori:

Astfel, Sinitsin şi col.(10) au studiat analgezia dată de şocul termic pe un lot de pisici adulte. Răspunsul diferă în funcţie de perioada de timp scursă de la momentul producerii.

In prima oră, se constată că amplitudinea raspunsului primar este crescută la stimularea somatică, luminoasă sau auditivă, în câmpurile de proiectie specifică. . In câmpurile asociate şi nespecifice, perioada de răspuns scade la acelaşi tip de stimulare. La nivelul diencefalului, mezencefalului, în nucleii talamici asociaţi şi nespecifici, hipotalamus şi formaţiunea reticulată, amplitudinea răspunsului evocat este mai scăzută la stimularea somatică faţă de cea auditivă sau vizuală. Rezultatele obţinute la o oră după şocul arderii ne arată o creştere a pragului sensibilităţii dureroase somatice şi viscerale. Pragul durerii somatice are valori mai mari decât cel visceral. . Dacă se studiază reacţia hipertensivă şi stimularea ariilor cortexului cerebral nespecifice din diencefal şi mezencefal se constată o creştere cu 81 % faţă de valorile iniţiale, o menţinere a acestora în următoarele 24 de ore, urmată de o scădere graduală.

Incepând cu a doua oră, se observă o creştere constantă care atinge un maxim la sfârşitul celor 24 de ore, cu valori de aproximativ 5-10% mai mari decat valorile iniţiale. Răspunsul în ariile asociate şi nespecifice este mai scăzut, la fel şi proiecţia specifică(10).

Concluzia acestui experiment este că şocul arderii provoacă aceleaşi modificări de transmitere excitatorii aferente şi eferente la sistemul nervos ca şi analgezia cu narcotice.

Pentru a confirma aceasta s-a studiat efectul agenţilor antagonişti ai opioidelor endogene: naloxon, rausedyl cât şi a derivaţilor enkefalinici. S-a constatat că naloxonul reduce creşterea pragului durerii după şocul termic, efect observat la 10 minute după administrare şi care persistă până la o ora. In ziua a doua, pragul durerii scade brusc comparativ cu animalele care nu au primit naloxon.

La animalele carora li s-au administrat derivaţi morfinici: morfină, fentanil sau lexir, la 2-3 ore după şocul termic s-a observat o creştere bruscă a pragului durerii comparativ cu lotul martor(10). Deci, administrarea analgezicelor narcotice înainte sau la o oră după şocul termic poate preveni hiperproducţia de opioide endogene, care este un efect antişoc.

In experimentele cu dublă pulsaţie, răspunsul la cel de al doilea impuls este mai redus, aceasta demonstrând o scădere a activităţii sistemului aferent (Lewis si col.)(11). Expunerea la stresul de durată pare să stimuleze procesele opioide cerebrale, în timp ce stresorii de scurtă durată par să implice analgezia non-opioidă. Analgezia non-opioida poate ajuta animalul să se pregătească pentru un nou stimul, iar cea opioida să-şi conserve energia şi să se retragă. Analgezia opioidă depinde de intensitatea stimulului şi de antrenamentul celui în cauza. Mecanismul opioid implicat în analgezia de stres este scăzut în situaţii de denervare sau demedulare adrenergica şi potenţat de către reserpina, un drog despre care se ştie că stimulează creşterea concentraţiei peptidelor enkefalinice. Acest fapt este arătat şi de către Mogil şi col. care constată că în cazul efortului moderat din stresul de înot acţionează componenta opioidă, iar la efort sever componenta non-opioidă(12).

Lewis şi col.(11) ne arată că şocul traumatic la şoareci determină analgezie profundă dacă acesta este administrat intermitent 30 minute, dar nu are efect dacă este administrat continuu 3 minute. Antagoniştii în acest caz sunt naloxonul şi dexametazona.

Torres şi col.(12) demonstrează că stresul repetitiv la şoareci induce o alterare a răspunsului nociceptiv, posibil ca rezultat al alterării opioizilor endogeni la animalul în cauză. Astfel, grupul martor prezintă o creştere a timpului de latenţă la testul tail-flick după expunerea la un nou mediu, în timp ce animalele stresate cronic nu prezintă aceste modificări. Adaptarea menţionată variază în funcţie de sex: femelele stresate nu au prezentat nici o modificare faţă de lotul martor.

Astfel, în acest articol s-a încercat o succintă prezentare a studiilor clinice şi experimentale referitoare la anlgezia de stres, precum şi a mecanismelor şi potenţialelor implicaţii pe care noile abordări terapeutice le pot avea în această direcţie.

Bibliografie

1. Bibliografia la autor.

NOI TEHNOLOGII ALE FARMACOGENOMICII PENTRU INDIVIDUALIZAREA TERAPIEI MEDICAMENTOASE: CIPURILE *MICROARRAY* - *MICROARRAY* CHIPS A NEW RESEARCH TOOL IN PHARMACOGENETICS: NEW PERSPECTIVES FOR AN INDIVIDUALISED DRUG THERAPY

Xenia Patraş[1], C. Tudose[2], M. Cîrlan[3]

[1] Universitatea „Petre Andrei" Iaşi, Facultatea de Medicină Dentară, Disciplina de Farmacologie şi Algeziologie
[2] Universitatea „Al.I.Cuza" Iaşi, Facultaea de Biologie, Disciplina de Genetică Umană
[3] Universitatea „Petre Andrei" Iaşi, Facultatea de Medicină Dentară, Disciplina de Genetică

Abstract

A microarray chip can be described as a gene expression assay which consist in a glass slide or a micromembrane spotted with DNA from hundreds or even thousands gene probes. Microarray technology facilitates the identification and classification of DNA sequences as well as of the functions of new genes; the principle of this technology is based on the ability of RNAm and DNA molecules to hybridize.

Microarray technology is used in pharmacogenetics research to scan the whole human genome for polymorphisms that can alter the normal individual response to drugs; many thousands of polymorphisms can be scanned simultaneously with a single microarray chip. In the present paper, we will try to demonstrate that microarray technology is one of the most important recent advances in molecular genetics and to expose its applications in pharmacogenetics.

Keywords: microarray chips, pharmacogenetics, genetic polymorphisms.

Introducere

Fiecare individ este diferit în ceea ce priveşte răspunsul la tratamentul medicamentos, în unele cazuri chiar cu efecte dramatice. Era în care terapeutica a fost dominată de dictonul "un medicament este bun pentru toţi pacienţii" este pe cale de a apune şi de a ceda locul terapiei individualizate, care se va "mula" pe constelaţia genetică unică a fiecărui individ (1).

Farmacogenetica şi farmacogenomica sunt noile discipline de graniță care conduc spre medicina individualizată. Inițial, cercetătorii şi-au focalizat atenția asupra farmacogeneticii, care studiază variațiile unor gene candidate unice responsabile de variabilitatea răspunsului la agenții farmacologici. Studiile recente de genomică, ca urmare a finalizării *Proiectului Genomul Uman*, au lărgit aria de investigație a farmacogeneticii, dând naştere farmacogenomicii, care se caracterizează ca unul din cele mai dinamice domenii ale biotehnologiei actuale. Farmacogenomica studiază impactul unor trăsături fenotipice ereditare în farmacologie şi toxicologie, urmăreşte analiza locilor implicați în metabolizarea medicamentelor cu scopul identificării alelelor care afectează eficacitatea lor sau determină o reacție adversă la un anumit medicament. Studiind *polimorfismele genetice* care determină răspunsul la medicamente, domeniul farmacogenomicii depăşeşte în importanță vechea abordare a genelor candidate, tipică studiilor farmacogenetice (2).

Fiecare agent farmacologic interacționează la nivel molecular cu numeroase ținte, cum ar fi: proteine de transport, enzime sau receptori care vor determina absorbția, distribuția, excreția, deplasarea la locul de acțiune şi efectul farmacologic al acelui medicament. Multiplele polimorfisme ale genelor care codifica aceste ținte pot afecta răspunsul farmacologic şi, ca urmare, ele trebuiesc căutate în întregul genom uman. Această căutare este dificilă, deoarece există mii de gene numai pentru receptori în genomul uman, multe dintre ele fiind foarte apropiate între ele evoluând prin duplicație genică. Ca urmare, un agent faramacologic se leagă rareori de un singur receptor, mai frecvent interacționează în mod "promiscuu" cu mai multe tipuri de receptori. De exemplu, clorpromazina se cuplează cu receptori dopaminergici, adrenergici şi serotoninergici (3).

Polimorfismele sunt în general definite ca variați ale secvenței ADN prezente la peste 1% din populație. Majoritatea polimorfismelor implică modificarea unui singur nucleotid – *single nucleotid polimorphism* (*SNPs*). Întrucât genomul uman conține circa 3 miliarde de nucleotide, iar variațiile între indivizi apar cu o frecvență de 1/300 de perechi de baze, putem deduce că există în jur de 10 milioane *SNPs*. Doar 1% dintre acestea au, probabil, consecințe funcționale; ca urmare, doi indivizi umani diferă unul de celălalt din punct de vedere genetic prin circa 100.000 de situsuri polimorfe. Din această infinitate de variante sunt greu de selectat acele polimorfisme relevante pentru un caz clinic dat (3).

Utilizând metodele tradiționale de analiză a expresiei genică, cercetătorii pot studia un număr mic de gene pe analiză. Dezvoltarea unor noi tehnologii permite abordarea unor probleme inatacabile prin metodele clasice şi descoperirea unor noi ținte pentru terapiile medicamentoase.

„Microrețelele" (*microarray*, engl.) ADN, recent descoperite, permit cercetătorilor să analizeze expresia mai multor gene, rapid şi eficient într-un singur experiment. Ele reprezintă un pas major în metodologia analizei ADN şi ilustrează modul în care noile tehnologii asigură „unelte performante" pentru cercetare.

Tehnologia *microarray* este utilizată atât pentru înțelegerea proceselor fundamentale ale creşterii şi dezvoltării, pentru explorarea cauzelor genetice ale bolilor umane şi în farmacogenetică pentru identificarea polimorfismenlor genetice responsabile pentru răspunsul individual la medicamente şi pentru crearea de noi medicamente.

Cipurile microarray: baze tehnice-principii

Ca urmare a rezultatelor proiectului genomul uman a avut loc o explozie informațională cu privire la secvența genomului uman; cercetătorii au identificat un mare număr de gene noi, dar a apărut şi necesitatea organizării şi catalogării acestei informații vaste într-o formă utilizabilă. Numai după descoperirea funcțiilor noilor gene vom putea afirma că *Proiectul Genomul Uman* îşi va realiza utilitatea. Tehnologia microarray facilitează identificarea şi clasificarea secvenţelor ADN şi identificarea funcţiilor noilor gene.

Un cip *microarray* poate fi definit ca un test de analiză a expresiei genice care constă într-o micromembrană sau o lamă de sticlă pe care sunt dispuse într-un mod regulat probe ADN ale mai multor gene. Probele pot fi compuse din ADN, ADNc sau din oligonucleotide.

Principiul de funcţionare se bazează pe proprietatea moleculelor de ARNm de a hibridiza cu moleculele matriţă de ADN corespunzătoare. Cu ajutorul unui cip care conţine mai multe probe ADN se poate determina, într-un singur experiment nivelul de expresie a sute sau chiar mii de gene a unei celule prin măsurarea cantităţii de ARNm legat de fiecare probă a cipului. Cu ajutorul unui computer se măsoară în mod precis cantitatea de ADN legată în fiecare punct şi se generează profilul de expresie genică a celulei respective.

În literatură s-au folosit mai mulţi termeni pentru a defini această tehnologie: *biochip, DNAchip, DNAmicroarray* şi *gene array*. Există şi o marcă înregistrată *GeneChip®* care se referă la cipuri *microarray* bazate pe oligonucleotide ADN. Mai recent s-a introdus şi termenul *Genome Chip* care indică monitorizarea întregului genom cu ajutorul unui singur cip; *Genom Chip* include şi tehnologia de ultimă oră a cipurilor proteice.

Alcătuirea unui cip *microarray*

Termenul de *array* (engl.) este definit de majoritatea dicţionarelor prin „a plasa într-un aranjament ordonat". Un cip *microarray* constă dintr-un mic suport solid pe care sunt fixate, în poziţii bine definite, probe conţinând secvenţele ADN a sute sau mii de gene diferite. Suportul constă de obicei în lame de microscop (sticlă) de mărimea uzuală sau pot fi confecţionate din silicon sau membrane polimerice (nylon). Probele ADN sunt imprimate, sub formă de puncte sau sunt sintetizate direct pe suport. Este forate important ca probele ADN să fie fixate de suport într-o ordine bine definită deoarece identificarea genelor se face pe baza localizări lor în *microarray* (4).

Tehnologia *microarray* a fost creată pe principiul hibridizării utilizând molecule de ADN marcate fluorescent capabile să identifice molecule complementare de ADNc sau ADNm. După hibridizare cipul se plasează într-un scanner special compus din câteva lasere, un microscop special şi o cameră de luat vederi. Punctele fluorescente sunt excitate de razele laser iar microscopul şi camera de luat vederi vor crea o imagine digitală a cipului (fig.1); datele sunt stocate şi analizate de un computer care are instalat un program special de calculare a ratei de fluorescenţă roşu/verde şi de analiză a intensităţii fiecărui spot de pe imaginea digitală a cipului.

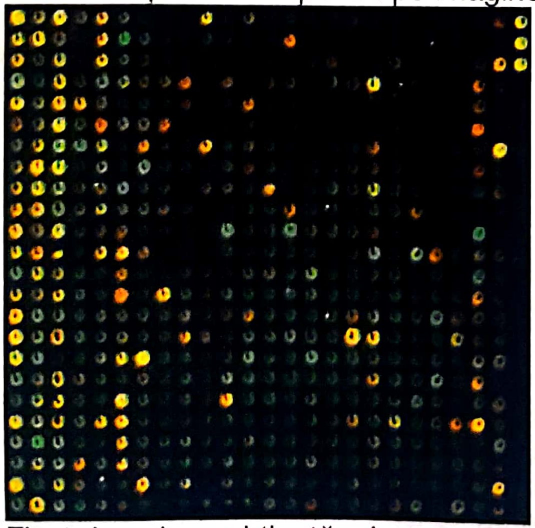


Fig.1: Imaginea obţinută prin scanarea unui cip *microarray* (după Shi et al., 2004)

Codul culorilor pentru cipurile microarray
Fiecare spot al cipului reprezintă o anumită genă; fiecare culoare reprezintă ADN-ul extras din ţesutul sănătos (controlul) sau proba de ADN extrasă din ţesutul de cercetat (proba). În funcţie de tipul de cip utilizat localizarea şi intensitatea fiecărei culori precizează nivelul de expresie (prezenţa/absenţa) unei gene (sau a mutantei sale) în probele de ADN (5).

Verdele: ADN-ul control, adică ADN-ul (sau ADNc) provenit din ţesutul normal care a hibridizat cu ADN-ul ţintă.

Roşu: ADN-ul probă, adică ADN-ul (sau ADNc) provenit din ţesutul de cercetat care a hibridizat cu ADN-ul ţintă.

Galben: o combinaţie de ADN probă şi control care a hibridizat în mod egal cu ADN-ul ţintă.

Negru: spoturile unde ADN-ul control sau probă nu au hibridizat cu ADN-ul de control.

Tipuri de cipuri *microarray*
Există trei tipuri de probe care pot fi utilizate pentru a produce cipuri: două sunt genomice şi a treia „transcriptomică"(măsoară nivelele de ARNm). Ele diferă prin tipul de ADN fixat în spoturi (tabelul I).

Tipul 1: cipuri pentru detecţia modificărilor nivelului de expresie genică.
Se mai numesc şi *cipuri de analiză a expresiei genice* (*microarray expression analysis chip* sau mai simplu *expresion chip*). Spoturile acestor cipuri conţin ADNc obţinut prin reverstranscripţia ARNm al unor gene cunoscute normale sau mutante. Dacă expresia unei gene în ţesutul studiat este crescută atunci mai mult ADNc va hibridiza în punctul respectiv în comparaţie cu controlul, fluorescenţa fiind îndreptată către roşu (4).
Cipurile de expresie genică pot fi folosite în diagnosticarea bolilor genetice, în identificarea mutaţiilor unor gene implicate în boli multifactoriale (în special genele de control ale ciclului celular implicate în proliferarea celulelor neoplazice) sau în dezvoltarea de noi medicamente. Pentru producerea de noi medicamente cercetătorii pot utiliza aceste cipuri pentru a studia dacă un nou medicament reduce supraexpresia unei gene implicată în special în dezvoltarea neoplazică.

Tipul II: cipuri de hibridizare genomică comparativă.(CGH)
Cercetătorii utilizează această tehnică pentru a identifica amplificările genice şi deleţiile din genom sau pentru a observa modificări în numărul de copii ale unei gene implicate în geneza unei anumite boli (în special cancere). Aceste cipuri folosesc drept ţintă porţiuni mari de ADN genomic; pentru fiecare spot de ADN ţintă al cipului trebuie cunoscută localizarea cromozomială. Amestecul de hibridizare va conţine probe de ADN genomic marcat fluorescent recoltat atât din ţesutul normal cât şi din cel de cercetat. Ca urmare, dacă numărul de copii a genei cercetate a crescut, o cantitate mai mare de ADN extras din ţesutul de cercetat va hibridiza cu spoturile ţintă în comparaţie cu o cantitate mai mică de ADN control. Ca urmare, fluorescenţa spoturilor virează spre roşu cu atât mai mult cu cât numărul de copii este mai mare (4).

Tipul III: cipuri de analiză a mutaţiilor sau polimorfismelor (mutation/polymorphism analysis chips)
Cercetătorii utilizează aceste cipuri pentru a detecta mutaţii ale unei singure gene sau polimorfisme ale unui singur nucleotid (SNP). În acest caz, ADN-ul ţintă conţinut într-un anumit spot diferă de celelalte spoturi prin doar câteva nucleotide sau chiar un singur nucleotid. O altă diferenţă faţă de cipurile de expresie (CGH) constă în faptul că necesită doar ADN genomic provenit din ţesut normal (5).

Dacă se cunoaşte că un anumit SNP este asociat cu o anumită boală sau cu o anumită reacție la un medicament, aceste cipuri pot fi utilizate pentru a testa indivizii sănătoşi în vederea susceptibilității pentru acea boală sau reacție adversă. Când se testează ADN-ul genomic al unui individ cu un cip „încărcat" cu variate SNP-uri, proba de ADN va hibridiza doar cu SNP-ul care caracterizează individul respectiv (spotul prezintă o fluorescență de mare intensitate).

Tabelul I
Tipuri de cipuri *microarray* (adaptat după Shi et al, 2004)

Tipul de cip microarray	**Aplicații**
Cipuri CGH	Clasificarea tumorilor, evaluarea riscului, prezicerea prognosticului
Cipuri de analiză a expresiei genice	Dezvoltarea de noi medicamente, evaluarea răspunsului la medicamente, dezvoltarea terapeuticii medicamentoase
Cipuri de analiză a mutațiilor/SNPs	Dezvoltarea de noi medicamente, evaluarea răspunsului la medicamente, dezvoltarea terapeuticii medicamentoase, urmărirea evoluției bolilor

Importanța cipurilor *microarray* şi utilizarea lor în cercetarea farmacogenetică

Deşi este de abia la început tehnologia microcipurilor este un prim pas foarte important pentru farmacogenetică; această nouă tehnologie permite scanarea întregului genom uman pentru polimorfismele relevante cu ajutorul unor microcipuri genice. Se pot determina, în mod simultan, mai multe mii de polimorfisme pentru un singur pacient. În prezent *SNPs* sunt selectate ca markeri distribuiți în tot genomul, cu speranța că polimorfismele importante funcțional pot fi asociate cu *markeri* specifici datorită proximității lor pe cromosom.

Asemenea studii de asociere la nivelul întregului genom sunt deja utilizate pentru a detecta genele de susceptibilitate în unei boli, cum ar fi astmul sau cancerul de prostată. Scanarea întregului genom poate fi utilizată în acelaşi mod pentru a determina genele implicate în răspunsul la medicamente, chiar şi în cazul în care nu se cunoaşte mecanismul de acțiune al acelui medicament. Compania franceză *Genset* foloseşte în mod curent cipuri cu 60 000 de markeri *SNPs,* suficienți pentru o scanare completă a genomului, în cazul testării clinice a medicamentului (6).

Creşterea numărului de *SNPs* detectabile şi selectarea celor care sunt relevante din punct de vedere funcțional (în regiunile codante ale genelor sau la nivelul promotorului) este fezabilă cu tehnologia actuală permițând creşterea puterii de scanare a întregului genom. De aici derivă « cursa » pentru patentarea de către industria farmaceutică a marcherilor *SNPs.* De asemenea, companiile farmaceutice ar putea să-şi « salveze » cheltuielile aferente unor agenți farmacologici experimentali, care nu au trecut proba testelor clinice standard demonstrând o toxicitate crescută pe loturi de pacienți nedefinite complet din punct de vedere al stratificării populaționale pe criterii genetice. Deşi nu se poate prevedea cu acuratețe rezultatul unui asemenea demers, testarea experimentală a medicamentelor pe loturi stratificate populațional reprezintă o provocare majoră pentru industria farmaceutică.

Microcipurile pot servi şi pentru a determina modelul de expresie a genelor (proteom) într-un țesut țintă, ceea ce contribuie la demonstrarea mecanismelor de acțiune a unui agent farmacologic în context genomic; de asemenea, pot defini diferențele interindividuale în răspunsul la medicamente la nivelul diferitelor țesuturi.

Analizarea întregului program transcripțional al unui țesut poate furniza detalii inedite ale unui sistem complex fiziopalologic. Caracterizarea din punct de vedere transcripţional al unui ţesut este foarte utilă în cancere, deoarece din biopsii pot fi extrase probe de ARNm care pot ghida alegerea unei chimioterapii adecvate, eficiente, dar cu o toxicitate scăzută (7).

Se cunosc multiple exemple de variabilitate a răspunsului la medicamente. În unele cazuri testele genetice încep să fie aplicate în vederea prezicerii rezultatelor clinice ale farmacoterapiei. De exemplu, în cazul chimioterapiei cancerului cu tioguanină, pot apărea manifestări severe de toxicitate şi chiar moartea, dacă pacientul nu poate inactiva acest drog. Testele funcţionale care evaluează activitatea tiopurin-metiltransferazei în eritrocite sau analize de genotipare pot identifica acei pacienţi cu risc cărora trebuie să li se administreze cantităţi reduse de tioguanină. Analiza funcţională este critică şi în cazul homozigoţilor -/- pentru gena care codifică metiltransferaza (frecvenţă 1/300 pacienţi), enzimă care transformă tioguanina în forma sa metilată, inactivă (8).

În ultimii ani, genotiparea şi analiza funcţională au intrat în practica curentă a celor mai mari centre de tratament al cancerului (ex. Mayo Clinic). Tendinţele de dezvoltare expuse mai sus vor permite schimbări majore în abordarea tratamentului medicamentos în general. Dar cât de repede se vor produce aceste schimbări ? Răspunsul la această întrebare depinde de strategia marilor companii farmaceutice. Probabil, în viitorul apropiat, acestea vor extinde scanarea întregului genom şi genotiparea de la nivelul testelor populaţionale la nivel clinic pentru cazurile care sunt suspecte de a manifesta toxicitate severă(9).

Tot în viitorul apropiat, noile medicamente vor fi create din start astfel încât să nu producă reacţii adverse populaţiilor umane care prezintă polimorfisme genetice bine definite. Deja se produc medicamente care sunt astfel selectate încât să nu interacţioneze cu subtipul CYP2D6 al citocromului P-450, evitându-se astfel reacţiile adverse în populaţiile de metabolizatori lenţi (10).

Într-un timp mai îndepărtat, ne-am putea aştepta ca terapeutica să facă diferenţa între indivizii care răspund tipic la un medicament şi cei care manifestă un răspuns atipic. S-ar putea obţine un beneficiu imens din selectarea medicamentului optim pentru fiecare pacient înainte de a începe tratamentul propriu-zis. Aceasta s-ar putea realiza prin crearea unor microcipuri genice care să determine constelaţia sau « amprenta » de *SNPs* implicând mai multe gene pentru fiecare individ. Amprenta *SNPs* individuală va oferi informaţii privind susceptibilitatea individului pentru diferite boli şi modul său de răspuns la diverşi agenţi farmacologici, permiţând alegerea medicamentului optim pe criterii genetice. Reuşita acestui demers va depinde în primul rând de priceperea cu care vor fi selectate SNPs-urile care vor fi testate de primele microcipuri (11).

Concluzii

1. Un cip “microarray” poate fi definit ca un test de analiză a expresiei genice care constă într-o micromembrană sau o lamă de sticlă pe care sunt dispuse într-un mod regulat probe ADN ale mai multor gene.
2. Principiul de funcţionare se bazează pe proprietatea moleculelor de ARNm de a hibridiza cu moleculele matriţă de ADN corespunzătoare.
3. În cercetarea farmacogenetică, această nouă tehnologie permite scanarea întregului genom uman pentru polimorfismele relevante pentru răspunsul individual la medicamente. Se pot determina, în mod simultan, mai multe mii de polimorfisme pentru un singur pacient.
4. Considerăm că tehnologia microarray este una dintre cele mai importante descoperiri recente din genetica moleculară cu aplicabilitate deosebită în farmacogenetică.

Bibliografie

1. Patraş Xenia, Tudose C. – Farmacogenetica, Editura Tehnopress, Iaşi, 2003, 160-191.
2. Patraş X., Tudose C. – Influenţa genotipului asupra răspunsului individual la medicamente – farmacogenomica, *Ziua Medicamentului ediţia a XII-a, Textele Lucrărilor, InfoMedica – Algeziologie, Farmacologie, Toxicologie,* Iaşi, 2003, IX, 5 (111) bis: 93-99.
3. Sadee V. – Pharmacogenomics, *BMJ*, 1999, 319:1286-1294.
4. Tong W, Harris S, Cao X, Fang H, Shi L, Sun H, Fuscoe J, Harris A, Hong H, Xie Q, Perkins R, Casciano D. Development of public toxicogenomics software for microarray data management and analysis. *Mutation Research*, 2004, 549(1-2), 241-253.
5. Shi L, Tong W, Fang H, Goodsaid F, Frueh FW, Han T, Fuscoe JC, and Casciano DA. QA/QC: Challenges and pitfalls facing the microarray community and regulatory agencies. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2004, 4(6), 761-777.
6. Service R.F. – Microchip arrays put DNA on the spot. *Science*, 1998, 282:396-399.
7. Kalow W. – Pharmacogenetics in biological perspective, *Pharmacological Reviews*,1997, 49,4: 369-380.
8. Ruano-Ravina A., Figueiras A, Barros-Dios J.M. – The genomics revolution: will this mean a resurgence of customized prescriptions?, *Drug information Journal*, 2002, 36: 725-726.
9. Wolf C.R., Smith G., Smith R.L. – Pharmacogenetics, 2000, *BMJ*, 320: 987-990.
10. Meyer U.A. – Pharmacogenetics and adverse drug reactions, *Lancet*, 2000, 356 (9242):1667-71.
11. Katz D.A. – Associating genes to drug response, *Drug Information Journal,* 2002, 36:751-761.

STRESUL CARBONILIC: O ŢINTĂ FARMACOLOGICĂ

[1]Liliana Tarţău, [1]Irina M. Jaba, [1]Victor Cojocaru, [2]Ion Hăulică, [1]Ostin C. Mungiu

[1] Disciplina de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie
[2] Disciplina de Fiziologie
UMF “Gr.T. Popa” Iaşi

1 Date generale

Multă vreme monoxidul de carbon (CO) a fost cunoscut ca un gaz toxic cu o afinitate pentru hemoglobină de câteva sute de ori mai mare decât oxigenul, determinând formarea în organism de carboxihemoglobină, care blochează transportul oxigenului la ţesuturi.

Formarea CO în organism a fost demonstrată în 1952 de către Sjöstrand, care a arătat descompunerea hemoglobinei în vivo cu producerea CO. (Sjostrand, 1950) În 1968 a fost identificată sursa enzimatică de CO, respectiv hemoxigenaza (Tenhunen,1968), după anii ’70 au fost descrise două din cele 3 izoforme de hemoxigenază, iar cea de-a treia abia în 1997. (Retenberg & Mainer,1990) (McCoubrey et al., 1997)

2. Producerea endogenă de CO

Cea mai mare parte (70%) a CO endogen este produs în timpul catabolizării hemului (fier protoporfirina IX), în care rezultă biliverdină şi Fe^{2+} în cantităţi echimolare, proces care este catalizat de hemoxigenază (HO) în prezenţa oxigenului molecular.(Rodgers,1994).

Aproximativ 15 % din cantitatea de CO endogen se formează din degradarea mioglobinei, dar şi a unor substraturi enzimatice la nivelul cărora acţionează peroxidazele, guanilatciclaza, catalazele, etc. Alte surse de CO în sistemul biologic: autooxidarea fenolilor (L-DOPA), fotooxidarea unor compuşi organici, peroxidarea lipidelor (Wolff,1976).

Hemoxigenazele prezente sub forma a 3 izoforme (HO-1, HO-2, HO-3) se găsesc în cantităţi mari la nivelul musculaturii netede vasculare, în sistemul nervos, dar şi la nivelul ficatului şi endoteliului. Splina este organul în care în condiţii normale HO-1 e forma predominantă. HO-2 se găseşte în special în creier, testicule, ficat. HO-3 este predominantă în creier, rinichi, ficat, inimă, testicule şi splină, dar se pare că are o capacitate foarte scăzută de a degrada hemul (Mc.Conbrey,1997). HO-1, izoforma inductivă şi HO-2, izoforma constitutivă, sunt recunoscute datorită rolului lor în oxidarea hemului şi producerea de CO şi biliverdină, în timp ce funcţia HO-3 nu e încă suficient clarificată. De asemenea este demonstrat faptul că HO-1 conferă protecţie in vitro şi in vivo împotriva stresului celular oxidativ.

3. Rolurile fiziologice ale CO

Mult timp s-a crezut că monoxidul de carbon este un gaz indiferent precum hidrogenul. Numeroase cercetări experimentale efectuate atât in vivo cât şi in vitro au arătat faptul că CO reprezintă o substanţă cu importante roluri de neurotransmiţător şi neuromodulator în organism.

	EFECTE	Bibliografie
Cord	- îmbunătăţeşte aportul de sânge la nivelul cordului prin relaxarea tonusului vascular	Grilli et al., 2003
	- limitează leziunile ischemice de reperfuzie in vivo într-un model de infarct miocardic la şoarece	Guo et al., 2004
	- şoarecii HO-1 knockout sunt succeptibili de a dezvolta leziuni ischemice de reperfuzie la nivelul cordului	Yoshida et al., 2001
	- perfuzia cu CO reduce contractilitatea musculaturii papilare la şobolan	Liu et al., 2001
	- protejeză celulele miocardice şi cordul izolat de şobolan împotriva leziunilor ischemice de reperfuzie	Clark et al., 2003
Sistem circulator	- aportul exogen de CO determină vasorelaxarea arterei coronare la şobolan, de porc	Grasser,1990
	- efect relaxant direct pe musculatura netedă: aorta de iepure, aorta toracică de şobolan, artera hepatică de şobolan izolată, inele de arteră femurală	Brian,1991 Zygmunt,1994 Vedernikor, 1989
	- scade rezistenţa vasculară pulmonară, cu efect direct vasorelaxant la nivelul circulaţiei pulmonare	Wang, 1998
	- CO nu are efect semnificativ asupra tonusului vascular al arterelor cerebrale	Brian, 1994
Sistem respirator	- inhalarea CO determină hipoxie tisulară prin legarea hemoglobinei prin reducerea capacităţii sângelui de a transporta oxigenul; paradoxal reduce leziunile ischemice pulmonare	Wu et al., 2005
	- inhalarea CO (0,1%) inhibă inducţia hipoxică a inhibitorului plasminogenului activator la şoareci HO-1 knockout cu creştere concentraţiei tisulare a plasminogenului activator cu reducerea formării de fibrină şi scăderea inflamaţiei pulmonare	Fujita et al., 2001
	- supraexprimarea HO-1 în celulele epiteliele de pulmon uman diminuă creşterea celulară şi protejează celulele de hiperoxia indusă de celulele moarte	Lee et al., 1996
	- administrarea exogenă a CO în culturi de pneumocite umane tip II determină sinteza de surfactant	Arias-Diaz et al., 1997
Sistemul reproducător	- dilată vasele fetoplacentare	
	- CO endogen stimulează producţia de hormoni	Alexanderanu,

	steroizi ovarieni	2003
	- inhibă contractilitatea miouterină la om	Acevedo et al., 1998
	- intervine în reglarea funcției erectile şi a ejaculării	Burnett et al., 1998
Sistemul gastro intestinal şi ficatul	- administrarea exogenă de CO determină relaxarea sfincterului esofagian inferior de pisică	Ny et al., 1996
	- relaxează musculatura netedă viscerală : ileon de cobai	Utz, 1991
	- CO mediatorul important al relaxării intestinale indusă de VIP	Watkins et al., 2004
	- reglează contractilitatea canaliculelor biliare în culturi de hepatocite de şobolan	Shinoda et al., 1998
	- perfuzarea de CO în ficatul de şobolan detemină stimularea colerezei	Norimizu et al., 2003
Sistemul imun	- modulează reacțiile inflamatorii, influențând proliferarea celulară şi factori de creştere	Soreg, 2003
	- suprimă producția de citokine - intensifică migrarea neutrofilelor - inhibă eliberarea IL-1β imunoreactivă din hipotalamus in vitro	Van Uffelen, 1996 Mancuso, 1998
	- are efecte antiinflamatorii şi antiapoptotice	
	- CO exogen (300 părți/milion) reduce răspunsurile inflamatorii în multe modele experimentale de inflamație	Amersi,1999
Sistemul nervos	- CO funcționează ca o moleculă semnal în sistemul nervos fiind implicat în reglarea eliberării de neurotransmițători şi neuropeptide, învățare şi memorie în răspunsul adaptativ şi în alte activități neuronale.	Tagone, 2000 Baramo, 2001
	- este un mediator al termoreglării în SNC	Steiner, 2000
	- interferează neurotransmisia glutamatergică	Chia-Hui, 2004
	- sistemul HO/CO modulează transmisia nociceptivă pe modele acute şi cronice de durere inflamatorie şi neuropatică	Yamamoto, 1995 Li, 2002
	- CO produs de HO-2 la nivelul hipocampului şi în ganglionii simpatici are rolul unui neurotransmițător retrograd prevenind fenomenul potențării de lungă durată	Alkadhi et al., 2001
	- la animale HO-2 knock-out nu se produce hiperalgezia sau alodinia care în mod normal ar apărea pe modele de durere cronică sau durere neuropată	Li,Clark,2003

Rezultatele obținute aduc tot mai multe argumente că CO ar funcționa ca mesager secund, fiind implicat în autoreglarea unor funcții fiziologice şi patologice la mamifere şi la om. În cantități mari CO e letal, dar în concentrații mici mediază funcții fiziologice importante, cum ar fi menținerea tonusului vasomotor şi medierea neurotransmisiei (Johnson,1999).

Identificarea rolurilor fiziologice ale CO a fost facilitată de experimentele efectuate pe animale knockout (cu lipsă a diferitelor izoforme de hemoxigenază). (Poss et al., 1997) (Yachie et al., 1999) şi de studierea aprofundată a biologiei hemoxigenazelor (Wu et al., 2005)

Date din literatură arată faptul că în organism nivelurile şi activitatea hemului, hemoxigenazelor şi CO se află într-o interrelaţie complexă. (Fig.1) HO-2 funcţionează ca un reglator fiziologic al funcţiilor celulare prin controlul cantităţii de hem liber cu formarea unor metaboliţi cu importanţă fiziologică ai acestuia. Nivelul crescut al hemului însuşi prezintă potenţial prooxidant. Celulele la rândul lor reacţionează prin reglarea ascendentă a expresiei HO-1. Această enzimă degradează la rândul său hemul pentru creşterea producţiei de CO. După cum s-a menţionat rolul HO-3 în degradarea hemului e foarte limitată. Se pare că ea funcţionează ca o proteină de sensibilizare sau de legare a hemului. (McCoubrey et al., 1997) Prin participarea tuturor acestor factori se realizează un nivel optim de hem ce contribuie la menţinerea homeostaziei celulare. (Wu et al., 2005)

Se pare că mecanismele prin care ar acţiona CO la nivelul diferitelor aparate şi sisteme ar fi mediate prin intermediul sistemului cytocrom P450/endotelină 1 (Cociani,1996), prin intermediul canalelor de potasiu activate de Ca^{2+} (Wang,1997) sau prin activarea guanilat ciclazei solubile (Ewing,1994).

4. Utilizări terapeutice ale monoxidului de carbon

Descifrarea mecanismelor moleculare care reglează nivelurile endogene de CO deschide posibilitatea unui control al producerii de CO şi utilizarea acestuia în terapie. În acest sens în literatură sunt descrise două direcţii mari de acţiune:

I. Reglarea ascendentă a expresiei hemoxigenzei

I.1. Metode genetice de abordare

Transferul genei HO reprezintă una din metodele utilizate în scopul prevenirii sau tratării unor afecţiuni ce se însoţesc de deficit de HO/CO. (Panahian et al., 1999)

- transferul genei umane HO-1 printr-o singură administrare intracardiacă a unui vector retroviral conţinând ADNc uman HO-1 (LSN-hHO-1)- a avut ca rezultat ameliorarea hipertensiunii şi stimularea dezvoltării somatice a şobolanilor de specie SHR în vârstă de 5 zile.
- injectarea directă a genei umane HO-1 (hHO-1) prin utilizarea unui adenovirus recombinant asociat la şobolani adulţi a avut ca rezultat reducerea infarctizării miocardului ventricular stâng (75%) determinată de leziuni miocardice de ischemie/reperfuzie. (Melo et al., 2002) Concomitent se constată reducerea peroxidării lipidelor miocardice, a proteinelor Bax, pro-apoptotice şi a interleukinei 1β proinflamatorii şi în acelaşi timp creşterea nivelurilor proteinelor Bcl-2 antiapoptotice.

Aceste procedee pot constitui o strategie preventivă la pacienţi cu antecedente de episoade ischemice cardiace sau cu risc crescut de accidente ischemice coronariene.

- transferul genei HO-1 la nivelul celulelor β pancreatice prin intermediul unei peptide penetrante în celulă are ca rezultat protejarea celulelor pancreatice de efectele citotoxice mediate de TNF-α. (Ribeiro et al., 2003)
- introducerea HO-1 la nivelul structurilor renale de şobolan SHR utilizând un cotransportor Na^{+}-K^{+}-Cl^{-} (NKCC2 promoter) determină reducerea presiunii arteriale şi conferă o protecţie renală împotriva leziunilor oxidative. (Abraham, 2003)

I.2. Metode nongenetice de abordare

Date din literatură pun în evidenţă faptul că există numeroase substanţe ce pot fi utilizate pentru reglarea ascendentă a expresiei HO-1.

- injectarea timp de 4 zile a $SnCl_2$ la şobolani de specie SHR în vârstă de 7 zile produce scăderea presiunii arteriale. Acerastă substanţă cu selectivitate unică asupra HO-1 renală poate induce însă nefrotoxicitate. (Sacerdoti et al., 1989)
- $CoCl_2$ este un alt inductor potent al HO care determină efect antihipertensiv la şobolani de specie SHR în vârstă de 7 zile. Trebuie menţionată însă toxicitatea crescută cu risc înalt de mortalitate la animal al acestei substanţe. (Sacerdoti et al., 1989)
- cele mai folosite inductoare ale HO sunt derivaţii de hem, în special heminul. (Mosley et al., 1998) Injectarea de hemin a fost utilizată pentru reglarea ascendentă a expresiei HO-1 în diferite modele experimentale de hipertensiune la animal (ex. 15mg/kg/zi i.p. timp de 4 zile la şobolani de specie SHR are ca rezultate reducerea presiunii arteriale). (Ndisang et al., 2002)
- administrarea altor derivaţi de hem precum heme-L-lizinat (45µmol/kg i.p.) sau heme-L-arginat (45µmol/kg i.p.) la şobolani de specie SHR cu hipertensiune arterială experimentală indusă prin fenilefrină sau deoxicortizon acetat determină reducerea presiunii arteriale (Johnson et al., 1996) Una din problemele pe care le ridică administrarea acestor inductori de HO-1 care sunt prooxidanţi este legată de timpul de înjumătăţire a acestora in vivo, ce se poate repercuta asupra eficacităţii lor, dar şi asupra efectelor adverse.
- unele peptide imunosupresoare sunt inhibitori potenţi ai activităţii HO-1 in vitro. Una dintre acestea este RDP1258 care administrată la şobolani produce creşterea activităţii splenice a HO-1 dar nu influenţează semnificativ exprimarea HO-1 la nivelul ARN-ului mesager. Nu poate fi explicat încă faptul constatat că această clasă de peptide inhibă activitatea HO-1 in vitro dar stimulează activitatea sa in vivo. (Magrre et al., 1999)

II. Reglarea descendentă a expresiei hemoxigenzei

HO-1 poate avea un rol dual în patologia tisulară şi nu are afect terapeutic în toate situaţiile. O exprimare prea mare a HO-1 poate constitui un factor perturbator la nivel tisular în cea mai mare parte datorită toxicităţii fierului. (Suttner et al., 1999) De asemenea şi CO în exces poate fi dăunător deoarece stimulează generarea mitocondrială de radicali liberi şi poate afecta proteinele din hem. (Zang et al., 1992)

Ca urmare există situaţii în terapie când se impune ca necesitate reglarea descendentă a expresiei şi/sau a activităţii HO.

II.1. Metode genetice de abordare

Reglarea descendentă a expresiei HO-1 poate crea avantajul economisirii energiei consumate prin catabolismul hemului şi prevenirii acumulării locale de CO, biliverdină şi fier ca urmare a intensificării acţiunii HO-1.

- o reglare descendentă prelungită a HO-1 se poate obţine prin eliberarea genei HO-1 în antisens cu ajutorul unor vectori retrovirali în culturi de celule endoteliale umane (ex. LXSN) care blochează selectiv expresia HO-1 umane endogene.
- hipoxia, interferonul γ, deferioxamina (un agent chelator al fierului) reduc exprimarea ARNm al HO-1 în diferite celule umane, cum ar fi: celule glioblastomatoase, celulele canceroase pulmonare, celule endoteliele din vena ombilicală. (Kitamuro et al., 2003)
- Bach1 - un represor transcripţional de reglare al hemului determină reprimarea genei HO-1 în celulele umane. (Kitamuro et al., 2003)

II.2. Metode nongenetice de abordare

În literatură sunt menţionate numeroase substanţe care au capacitatea de a bloca activităţile HO, cele mai folosite în acest sens fiind metaloporfirinele. (Vreman et al., 1993)

- o administrare a ZnDPBG (45µmol/kg i.p.) produce creşterea rezistenţei periferice totale şi a presiunii sangvine medii la şobolani de specie SD după numai 5 minute, efect care durează până la 1 oră. (Johnson et al., 1995)
- ZnPP (45µmol/kg i.p.) creşte presiunea arterială după 2 minute de la injectare. (Johnson et al., 1995)
- CrMP (4µmol/kg i.p.) timp de 4 zile determină creşterea presiunii arteriale la şobolani de specie SHR. (Ndisang et al., 2003)

III. Administrarea inhalatorie de CO

Inhalarea CO poate fi utilizată ca o nouă metodă terapeutică în diferite afecţiuni.

- administrarea experimentală a CO inhalator la şobolani cu leziune ischemică de reperfuzie realizată prin ocluzia arterei coronare descendente stângi evidenţiază faptul că la concentraţia de 1000 ppm CO reduce semnificativ aria de infarct, suprimă migrarea macrofagelor şi monocitelor în zona de infarct şi a TNF-α la nivelul cordului. La această doză nu se constată efecte adverse şi nici modificări ale presiunii arteriale, pulsului, temperaturii corporale a animalelor. (Thiemermann, 2001)
- datele din literatură privind efectele expunerii la CO sunt controversate foarte mulţi autori evidenţiind rezultate nocive ale administrării în special cronice (ex. hipertrofie ventriculară). (Loennechen et al., 2002)

IV. Utilizarea eliberatorilor de CO

O serie de autori menţionează posibilitatea utilizării terapeutice a unor derivaţi carbonilici metalici ca eliberatori de CO în lichidele biologice, în special datorită efectelor lor cardioprotectoare. (Guo et al., 2004)

- eliberarea de CO din compuşii de generaţia I cum ar fi CORM-2 (tricarbonil dicloro rutenium II) necesită aplicare a unor stimuli fizici (iradiere luminoasă) sau chimici (solvire în DMSO) (Motterlini et al., 2002)
- compuşii de generaţia a II-a (ex. CORM-3) sunt solubili în apă şi mai puţin toxici, oferind posibilitatea controlului concentraţiei şi a ratei de eliberare a CO. Administrarea COMR-3 determină reducerea semnificativă a presiunii arteriale in vivo şi relaxarea inelelor aortice precontractate in vitro. (Clark et al., 2003)

V. Utilizarea unor promedicamente pentru generarea CO

- administrarea orală sau inhalatorie de DCM (diclorometan) la şobolani determină creşterea nivelului de carboxihemoglobină. (Wirkner et al., 1997)
- s-a demonstrat faptul că acest agent previne agregarea hemoglobinei S. De asemenea administrarea de DCM determină un efect protector asupra leziunilor hepatice induse imun la şoarece. (Saas et al., 2004)
- administrarea de DCM la şobolani la care s-a practicat transplant de aortă, determină reducerea numărului de leucocite, a moleculelor de adeziune, a moleculelor costimulatoare, a citokinelor şi diminuarea modificărilor la nivelul peretelui vascular. (Chauveau et al., 2002)

- administrarea de DCM are ca rezultat prelungirea timpului de supravieţuire în cazul alogrefei de ficat, cu diminuarea apoptozei şi păstrarea arhitecturii şi funcţiei hepatice. (Ke et al., 2002)

Remarce finale

CO este o moleculă gazoasă mică, permeabilă prin membrane care manifestă efecte paracrine şi autocrine cu impact endocrin fiind transportat de proteinele din hem şi eliberat la locuri ţintă îndepărtate din organism. Este generat endogen, pe cale enzimatică, efectele sale endogene fiind modificate prin aplicarea exogenă de CO.

Rolurile fiziologice ale CO sunt foarte mult discutate în literatură ipotezele lansate în legătură cu efectele CO variind de la suspiciune la certitudine. Posibilităţile de utilizare terapeutică a diferiţilor agenţi care interferează sistemul CO/HO, deşi deosebit de promiţătoare, ridică probleme legate de riscul toxic şi al efectelor adverse posibile.

Bibliografie selectivă

1. Acevedo CH and Ahmed A (1998) Heme oxygenase-1 inhibits human myometrial contractility via carbon monoxide and is upregulated by progesterone during pregnancy. *J Clin Investig* 101:949–955.
2. Alexanderanu IC and Lawson DM (2003) Heme oxygenase in the rat ovary: immunohistochemical localization and possible role in steroidogenesis. *Exp Biol Med* 228:59–63.
3. Arias-Diaz J, Villa N, Hernandez J, Vara E, and Balibrea JL (1997) Carbon monoxide contributes to the cytokine-induced inhibition of surfactant synthesis by human type II pneumocytes. *Arch Surg* 132:1352–1360.
4. Brian JE Jr, Heistad DD, and Faraci FM (1994) Effect of carbon monoxide on rabbit cerebral arteries. *Stroke* 25:639–643.
5. Burnett AL, Johns DG, Kriegsfeld LJ, Klein SL, Calvin DC, Demas GE, Schramm LP, Tonegawa S, Nelson RJ, Snyder SH, and Poss KD (1998) Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme oxygenase-2. *Nat Med* 4:84–87.
6. Chauveau C, Bouchet D, Roussel JC, Mathieu P, Braudeau C, Renaudin K, Tesson L, Soulillou JP, Iyer S, Buelow R, and Anegon I (2002) Gene transfer of heme oxygenase-1 and carbon monoxide delivery inhibit chronic rejection. *Am J Transplant* 2:581–592.
7. Clark JE, Naughton P, Shurey S, Green CJ, Johnson TR, Mann BE, Foresti R, and Motterlini R (2003) Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxidereleasing molecule. *Circ Res* 93:e2–e8.
8. Dulak J., Jozkowicz A., Carbon monoxide a "new" gaseous modulator of gene expression, Acta Biochim. Pol., 2003; 50(1):31-47.
9. Fujita T, Toda K, Karimova A, Yan SF, Naka Y, Yet SF, and Pinsky DJ (2001) Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis. *Nat Med* 7:598–604.
10. Graser T, Vedernikov YP, and Li DS (1990) Study on the mechanism of carbon monoxide induced endothelium-independent relaxation in porcine coronary artery and vein. *Biomed Biochim Acta* 49:293–296.
11. Grilli A, De Lutiis MA, Patruno A, Speranza L, Gizzi F, Taccardi AA, Di Napoli P, De Caterina R, Conti P, and FelacoM(2003) Inducible nitric oxide synthase and heme oxygenase-1 in rat heart: direct effect of chronic exposure to hypoxia. *Ann Clin Lab Sci* 33:208–215.

28. Rodgers PA, Vreman HJ, Dennery PA, and Stevenson DK (1994) Sources of carbon monoxide (CO) in biological systems and applications of CO detection technologies. *Semin Perinatol* 18:2–10.
29. Ryter S.W., Otterbein L.E., Morse D., Choi A.M., Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance, Mol. Cell. Biochem., 2002; 234-235(1-2):249-63.
30. Sacerdoti D, Abraham NG, Oyekan AO, Yang L, Gatta A, and McGiff JC (2004) Role of the Heme Oxygenases in Abnormalities of the mesenteric circulation in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 308:636–643.
31. Shinoda Y, Suematsu M, Wakabayashi Y, Suzuki T, Goda N, Saito S, Yamaguchi T, and Ishimura Y (1998) Carbon monoxide as a regulator of bile canalicular contractility in cultured rat hepatocytes. *Hepatology* 28:286–295.
32. Sjosrand T (1950) Endogenous formation of carbon monoxide. *Acta Physiol Scand* 22:137–141.
33. Suttner DM and Dennery PA (1999) Reversal of HO-1 related cytoprotection with increased expression is due to reactive iron. *FASEB J* 13:1800–1809.
34. Tenhunen R, Marver HS, and Schmid R (1968) The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 61:748–755.
35. Thiemermann C (2001) Inhaled CO: deadly gas or novel therapeutic? *Nat Med* 7:534–535.
36. Utz J and Ullrich V (1991) Carbon monoxide relaxes ileal smooth muscle through activation of guanylyl cyclase. *Biochem Pharmacol* 41:1195–1201.
37. Watkins CC, Boehning D, Kaplin AI, Rao M, Ferris CD, and Snyder SH (2004) Carbon monoxide mediates vasoactive intestinal polypeptide-associated nonadrenergic/ noncholinergic neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2631–2635.
38. Wirkner K, Damme B, Poelchen W, and Pankow D (1997) Effect of long-term ethanol pretreatment on the metabolism of dichloromethane to carbon monoxide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 143:83–88.
39. Wolff DG and Bidlak WK (1976) The formation of carbon monoxide during peroxidation of microsomal lipids. *Biochem Biophys Res Commun* 73:850–852.
40. Wu L., Wang R., Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications, Pharmacol. Rev., 2005;57(4): 585-630.
41. Yoshida T, Maulik N, Ho YS, Alam J, and Das DK (2001) H(mox-1) constitutes an adaptive response to effect antioxidant cardioprotection: a study with transgenic mice heterozygous for targeted disruption of the heme oxygenase-1 gene. *Circulation* 103:1695–1701.
42. Zhang F, Kaide J, Wei Y, Jiang H, Yu C, Balazy M, Abraham NG, Wang W, and Nasjletti A (2001) Carbon monoxide produced by isolated arterioles attenuates pressure-induced vasoconstriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H350– H358.

Aceasta lucrare a fost finanţat prin fonduri provenite din grantul VIASAN Nr. 327/2004, director de grant Prof. Dr. Ostin C. Mungiu

DURERER LA COPIL

MIGRENA LA COPIL – aspecte clinice

Georgiana Russu, Radu Russu

Departamentul de Pediatrie, UMF "Gr.T.Popa" Iaşi

Cefaleea este o trăsătură universală a experienţei vieţii umane. Prima descriere a tratamentului migrenei se păstrează de la egiptenii antici. În următoarele sute de ani au apărut variate descrieri ale migrenei şi diverse tratamente menţionate în artă, literatură şi textele medicale primitive. Aretaeus din Cappodocia (secolul 2 e.n.) este considerat "descoperitorul" migrenei (1). Celsus (215 – 300) a menţionat corect factorii care acum sunt recunoscuţi ca triggeri tipici ai crizei migrenoase: "consumul de vin, sau crudităţi (dispepsia), sau frigul, sau căldura focului, sau soarele".
Migrena reprezintă o problemă frecventă, adesea subdiagnosticată şi netratată la copiii de toate vârstele. Este o afecţiune deseori invalidantă, caracterizată prin atacuri episodice de cefalee moderată sau severă asociate cu diverse combinaţii de manifestări neurologice, gastrointestinale şi disfuncţii ale sistemului nervos autonom. Un raport recent al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii consideră migrena ca una dintre cele mai "mutilante" boli cronice şi echivalează o zi de migrenă severă cu suferinţa determinată de o zi de cvadriplegie, psihoză sau demenţă (2).

Tabloul clinic variază în funcţie de vârstă. Astfel, preşcolarii care au un atac de migrenă sunt palizi şi au un facies suferind, cu cearcăne, hiperlacrimaţie, obstrucţie nazală. De asemenea, pot acuza fotofobie, fonofobie, osmofobie, dureri abdominale, vărsături, sete, transpiraţii, poliurie, eventual diaree şi sunt somnolenţi. Îşi exprimă durerea prin iritabilitate, plâns, mişcări de legănare, sau dorinţa de a "zace" într-o cameră întunecată. Localizarea şi intensitatea durerii poate suferi modificări între atacuri sau în cursul aceluiaşi atac, dar de obicei este difuză. Spre deosebire de cei mici, copiii mai mari au cefalee pulsatilă sub formă de hemicranie, mai importantă ca durată şi intensitate. Somnul calmează simptomatologia.

Migrena pediatrică este un diagnostic clinic stabilit pe simptome specifice neexplicate de alte afecţiuni. Atacul migrenos poate cuprinde 4 faze (3):

- *Faza premonitorie sau prodrom*: atât migrena cu aură, cât şi cea fără aură au o fază premonitorie care precede cu câteva ore, chiar 1 zi, faza dureroasă. În această perioadă pacientul poate prezenta iritabilitate, bucurie sau tristeţe, logoree sau tendinţă la izolare, foame sau anorexie, edeme şi/sau tulburări ale somnului. Aceste semnale sunt deseori mai evidente în migrena fără aură. Copiii cu migrene frecvente sau echivalenţe migrenoase au deseori sentimentul unei schimbări survenite în universul lor şi treptat învaţă să recunoască aceste semne, dar le este greu să le explice sau să le descrie anturajului.
- *Aura*: este un simptom care apare imediat înainte sau la debutul cefaleei, severitatea ei putând depăşi intensitatea cefaleei sau cefaleea poate lipsi. Doar 10 – 20% dintre copiii cu migrenă prezintă aură. De obicei aura apare la mai puţin de 30 minute înaintea cefaleei şi durează între 5 şi 20 minute. *Aura motorie* (cea care

afectează coordonarea mişcărilor) poate dura mai mult decât celelalte forme. *Aura vizuală* este descrisă ca apariţia unor forme ce se mişcă sau îşi schimbă conturul şi este cea mai frecventă la copii. Exemple: vedere în ceaţă, linii în zig-zag, scotoame, scintilaţii, pete negre, patern caleidoscopic sau diferite culori, micropsie sau macropsie (perceperea obiectelor ca fiind mai mici, respectiv mai mari decât dimensiunea lor reală), sindromul "Alice în ţara minunilor" (iluzia de vis, senzaţia de levitaţie şi modificarea percepţiei temporale). *Alte tipuri de aură* includ următoarele: deficit de atenţie, confuzie, amnezie, agitaţie, afazie, vertij, parestezii, hemipareze. Simptomele ce constituie aura pot varia între atacuri sau în cadrul aceluiaşi atac migrenos.

- *Cefaleea*: această fază a atacului migrenos este de regulă mai scurtă la copii decât la adulţi. Poate dura între 30 minute şi 48 ore, dar de obicei durează mai puţin de 4 ore. Cefaleea se poate asocia cu: răcirea extremităţilor, greaţă, anorexie, vărsături, diaree, poliurie, condtipaţie, vertij, frisoane, hipersudoraţie, ataxie, fotofobie, fonofobie, osmofobie, pierderi de memorie, stare de confuzie.
- *Postdromul*: după cefalee, pacientul se poate simţi exaltat şi plin de energie, sau, cel mai frecvent, epuizat şi letargic. Aceast stadiu al migrenei poate dura ore – zile.

Forme clinice de migrenă

- ***Migrena cu aură***: cunoscută sub denumirea clasică de migrenă, se caracterizează prin aură vizuală urmată de hemicranie pulsatilă ce se poate generaliza ulterior. Durează între 30 minute şi 48 ore.
- ***Migrena fără aură***. Copiii o descriu de obicei ca fiind o cefalee generalizată recurentă cu caracter pulsatil/vibrator, de intensitate moderată – severă, însoţită de durere abdominală. Simptomele de însoţire sunt: paloare, facies încercănat, iritabilitate. La copilul mic, durerea este mai frecvent bilaterală, periocular şi temporal. Migrena fără aură apare la 60 – 85% dintre copiii migrenoşi.
- ***Migrena cronică***: atacurile de cefalee apar pe parcursul a minim 15 zile în fiecare lună, minim 2 luni. Se întâlneşte mai frecvent la adolescenţi şi poate afecta 4% dintre fete şi 2% dintre băieţi.
- ***Status migrenos:*** este o formă severă de migrenă în care atacul este continuu mai mult de 72 ore. Pacienţii cu astfel de atacuri au de obicei istoric de migrenă.
- ***Migrena complicată şi echivalenţe migrenoase*** (4)**:**
  - *Migrena hemiplegică*: pacientul prezintă hemiplegie sau hemipareză cu sau fără tulburări de vorbire sau limbaj, care se remit în minute – ore. Cefaleea poate fi mai puţin dramatică decât hemiplegia. Se poate asocia cu alte simptome, cum ar greaţă, vărsături, fotofobie. Hemiplegia poate precede sau însoţeşte cefaleea. Această formă este deseori familială, cu transmitere dominantă şi legată de cromosomul 19 în unele studii, dar a fost descris şi un locus alternativ pe cromosomul 1. În unele familii a fost decelat un defect al genei canalelor de calciu (5). În familiile cu această afecţiune există un risc crescut de accident vascular cerebral. Diagnosticul nu poate fi stabilit la primul episod, deşi poate fi suspectat în prezenţa unui istoric familial pozitiv. Trebuie excluse alte cauze de cefalee însoţită de hemiplegie/hemipareză, cum ar fi hemoragia intracraniană, tumori, infecţii sau accidentul vascular cerebral. Repetarea crizelor, stereotipia episoadelor şi remiterea completă intercritic stabilesc diagnosticul, în special în prezenţa unui istoric familial pozitiv. Diagnosticul diferenţial include hemiplegia alternantă a copilului, convulsii parţiale neobservate cu paralizie postcritică, citopatii mitocondriale, în special encefalomielopatia mitocondrială, acidoza şi accidentul vascular cerebral. S-a constatat că riscul de accident vascular cerebral este crescut la persoanele cu migrene, în special la cei cu migrenă hemiplegică (6).
  - *Migrena confuzională*: este mai frecventă la copilul mic şi foarte rară la adolescent sau adult. Copilul are o perioadă de confuzie şi dezorientare, cu sau fără agitaţie, urmată de vărsături şi calmată de somn. Cefaleea poate fi discretă.

Diagnosticul este dificil la primul atac şi poate fi stabilit numai după ce episodul s-a remis complet. Diagnosticul diferenţial acut al unui episod unic include toate tipurile de encefalopatie şi/sau encefalită, intoxicaţie sau/şi convulsie neobservată cu agitaţie postcritică.

o *Migrena abdominală:* copilul prezintă durere abdominală episodică ce durează între 1 şi 72 de ore (netratată sau tratată incorect). Durerea este mediană şi se însoţeşte de anorexie, greaţă şi prezintă vărsături. Cefaleea poate fi minimă sau absentă. Uneori aura precede durerea. Simptomele sunt ameliorate de somn şi tratament antiemetic şi/sau antimigrenos.

o *Vărsăturile ciclice*, care se pot asocia cu citopatie mitocondrială, pot fi o variantă severă de migrenă abdominală. Copilul prezintă atacuri de vărsături incoercibile, 1 – 4 pe oră care durează între 1 oră şi 5 zile. Atacurile sunt stereotipice. Diagnosticul este dificil de stabilit în timpul primului episod. Trebuie excluse perturbările ciclului ureei, epilepsia şi afecţiunile gastrointestinale.

o *Migrena bazilară:* pacientul poate prezenta aură urmată de vertij, sincopă şi dizartrie. Cefaleea poate fi minimă sau absentă. Apare mai frecvent la adolescente. Diagnosticul diferenţial include sincopa cardiogenică sau vasovagală, afecţiuni ale urechii interne şi tumora de fosă posterioară.

o *Vertijul paroxistic benign al copilului*: este considerat uneori echivalenţă migrenoasă şi frecvent se soldează cu apariţia migrenelor tipice mai târziu în copilărie. Acest sindrom constă în episoade scurte de vertij asociate nistagmus sau vărsături şi calmate de somn. Preşcolarii nu reuşesc uneori să verbalizeze simptomele, dar se agaţă speriaţi de părinţi. Copiii mai mari declară că simt că “se mişcă”. Cefaleea nu succede atacul. Diagnosticul diferenţial cuprinde epilepsia, tumori ale sistemului nervos central.

o *Migrena oftalmoplegică* poate debuta în copilărie. se asociază cu paralizia muşchilor extraoculari. Mişcări oculare acute, răspuns pupilar unilateral anormal sau sindromul Horner pot preceda sau însoţi cefaleea. Cefaleea este de obicei unilaterală, de mare intensitate.

o *Torticolis paroxistic*: atacuri de torticolis izolate sau asocite cu vertij şi/sau vărsături cu durata de ore – zile. Copilul are antecedente familiale de migrenă. Diagnosticul diferenţial se face cu torticolisul idiopatic, epilepsia, patologia fosei posterioare.

Comorbidităţi

Răul de mişcare este observat la 49% dintre copiii cu migrenă (7). Alte afecţiuni asociate sunt atopia (astm bronşic sau eczemă) (8) şi bruxismul (48/96 copii cu migrenă studiaţi de Aromaa şi colab) (9). A fost studiată asocierea migrenei cu epilepsia şi s-a constatat că 70% dintre persoanele cu convulsii parţiale complexe fac migrene, dar majoritatea celor cu migrenă nu fac convulsii (3). Asocierea migrenei cu anxietate, depresie sau probleme psihiatrice este controversată.

Bibliografie

1. Critchley M: Migraine from Cappadocia to Queen Square, In: Smith R (ed): *Background to Migraine: Second Migraine Symposium,* 1967; London. London: Heinemann Medical Books, 1969: 29-30.
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine - current understanding and treatment, *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 257-70.
3. Mack KJ, Carcione J, Talavera F, Halsey JH: Migraine headache in children, *eMedicine.com*, 2003.
4. Mitchell GW: Childhood migraine variants, *eMedicine.com*, 2005.

5. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87(3): 543-52.
6. Livne A, Lahat E: Familial hemiplegic migraine of childhood, *Harefuah* 1999, 137 (3-4): 101 – 104.
7. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A: Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics, *Cephalalgia* 1992, 12: 238 – 243.
8. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrodger DJ et al: The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice, *Headache* 1993, 33: 427 – 431.
9. Aromaa M, Sillanpaa ML, Rautava P et al: Childhood headache at school entry: a controlled clinical study, *Neurology* 1998, 50: 1729 – 1736.

MIGRENA LA COPIL – tratament

Georgiana Russu, Radu Russu

Departamentul de Pediatrie, UMF "Gr.T.Popa" Iaşi

La copil, migrena se poate manifesta ca şi la adult, cu cefalee, cu sau fără aură, însoţită de greaţă, vărsături, fotofobie şi ameliorare prin somn. Totuşi, există unele variante de migrenă specifice copilului, care se întâlnesc foarte rar la adult: migrena hemiplegică, confuzională, abdominală, vărsăturile ciclice, migrena bazilară, verijul paroxistic benign al copilului, migrena oftalmoplegică. La copilul mic, migrena poate apare fără cefalee, cu simptome neurologice (aura) care pot fi mai importante decât cefaleea (11).

La domiciliu, cel mai eficient tratament este somnul, care restabileşte funcţionalitatea creierului, ameliorează durerea şi calmează multe dintre simptomele de însoţire. Desori copilul preferă o cameră întunecată, liniştită şi adoarme în poziţie fetală, culcat pe partea unde durerea este cea mai intensă. De asemenea, poate solicita comprese reci pe frunte sau îşi presează singur zona dureroasă.

Tratamentul medical se bazează pe educarea copilului şi familiei referitor la factorii declanşatori, asigurarea că este o afecţiune curabilă, stabilirea unui plan de atac şi tratament profilactic. Tratamentul acut (simptomatic) calmează atacul migrenos. Tratamentul profilactic previne reapariţia atacurilor şi reduce numărul atacurilor şi/sau severitatea episoadelor.

Medicamentele folosite **în criză** sunt: antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS) sau steroidiene la pacienţii nonresponsivi la AINS, antiemetice, derivaţi de ergot, agonişti selectivi ai receptorilor 5HT1d ai serotoninei (sumatriptani). Analgeticele minore, cu sau fără cafeină şi antiemetice sunt eficiente la majoritatea copiilor (tabel I).

Cheia succesului tratamentului acut (al crizei) este administrarea medicaţiei antialgice cât mai repede, la începutul atacului. Un studiu efectuat în Finlanda (6) a decelat ameliorarea simptomelor la 54% dintre copiii cu atac de migrenă moderat – sever la 2 ore după o singură doză de acetaminofen 15 mg/kg şi la 68% cazuri după o doză de ibuprofen 10mg/kg. S-a constatat că acetaminofenul acţionează mai rapid decât ibuprofenul, dar ibuprofenul a fost de două ori mai eficient decât acetaminofenul dacă a fost administrat în primele 2 ore de la debutul migrenei. Lanzi şi colab au corelat apariţia sindromului Reye cu administrarea de aspirină la copii sub 12 ani, recomandând evitarea acestui medicament sub vârsta menţionată (8). Naproxen, un alt AINS, s-a dovedit a fi eficient în tratamentul migrenei menstruale şi poate fi utilizat la adolescente (15). Date extrase din trei studii dublu-orb, randomizate, controlate placebo, au demonstrat că o combinaţie de acetaminophen, aspirină şi cafeină a fost eficientă în tratarea migrenei la adolescent, asociată sau nu cu menstruaţia (17).

Tabel I. Analgezice utilizate în tratamentul acut al migrenei la copil (9)

Medicament	Doză	Comentarii
AINS:		

o Acetaminofen	15-20 mg/kg p.o. la 6 ore	
o Aspirină	500-625 mg p.o. la 4 ore (>12 ani)	De evitat <12 ani
o Ibuprofen	5-10 mg/kg p.o. la 6 ore; ≥12 ani: 200 mg/doză	
o Naproxen	5-7 mg/kg la 8-12 ore p.o. (>2 ani)	
Opioizi:		
o Codeină, morfină	1 mg/kg p.o. la 6 ore 0.1-0.15 mg/kg i.v. sau i.m. doză unică	
Derivați de ergot:		
o Dihidroergotamina (DHE)	0.1-0.25 mg i.v./s.c./i.m. (repetat la 20 min, max de 3 ori) + metoclopramid 0.2 mg/kg 30 min înaintea DHE (max 20mg)	Neaprobată folosirea la copil. Util în atacuri severe prelungite. Folosirea i.v. – doar în spital.
o Ergotamina	2 mg p.o. inițial, apoi 1 mg la 30 min interval (max 6 mg/criză; 12 mg/săpt)	La adolescenți la debutul crizei; nu sunt studii la copil. A nu se folosi >2 zile/săpt pentru a evita recăderea cefaleei.
o Sumatriptan	50 mg (<50 kg), 100 mg (>50 kg) p.o.; 0.06 mg/kg (max 6 mg) s.c.; 5 mg intranazal.	Nu este aprobată folosirea la copil.

Abrevieri: p.o. – per os; i.m. – intramuscular; i.v. – intravenos; s.c. – subcutanat.

Derivații de ergot determină vasoconstricție periferică, depresia centrilor vasomotori cerebrali şi blocadă adrenergică periferică. Experimental s-a demonstrat că ergotamina şi dihidroergotamina pot bloca extravazarea plasmei în dura mater, fenomen care se produce ca rezultat al stimulării electrice a nervului trigemen (10). Ergotamina este eficientă în calmarea migrenei la adult, deşi nu este nici analgezic, nici sedativ, dar nu are efect la copil (19). Totuşi, forma intravenoasă a fost utilizată cu succes la copii de 6 ani cu status migrenos rebel la tratamentul convențional (20).

Sumatriptanul intranazal şi naratriptanul a fost utilizat cu succes la copiii cu migrenă rebelă la alte tratamente (2), autorii recomandând asocierea dexametazonei pentru atacul prelungit. Alți triptani sunt rizatriptan, avitriptan, eletriptan. În cazul atacului de migrenă însoțit de vărsături trebuie evitată calea orală, preferându-se administrarea intrarectală, intranazală sau parenterală.

Antiemeticele, parte importantă a tratamentului acut al migrenei, trebuie administrate la debutul simptomelor, chiar în cazuri uşoare, când greața însoțeşte atacul (tabel II).

Sedativele şi narcoticele trebuie evitate la copii.

Tabel II. Antiemetice folosite în tratamentul crizei migrenoase.

Medicament	Doza	Comentarii
Dimenhidrinat	1-1.5 mg/kg p.o. la 6 ore	
Metoclopramid	1-2 mg/kg p.o. (max 10 mg) sau 0.1-0.5 mg/kg i.v. (max 10 mg)	Poate determina distonie acută. Folosirea i.v. – doar la adolescenți, în spital.
Domperidon	0.3-0.6 mg/kg p.o.	
Clorpromazina	1 mg/kg p.o./i.m. (max 25 mg) la 8 ore; 0.1 mg/kg i.v. lent la 10 – 15 min (max 30 mg). Repetat la 15 min interval, total 3 doze.	Hipotensiune la administrarea i.v.
Proclorperazina		

	2.5-5 mg p.o.x2/zi (până la 0.1mg/kg la copilul mic); 10 mg i.v.	Poate determina distonie acută. Folosirea i.v. – la adolescenţi, în spital.

În funcţie de frecvenţa şi intensitatea crizelor, tratamentul de atac cuprinde:

- Criza uşoară: paracetamol, ibuprofen, naproxen, metocloporamid, domperidon.
- Criza medie: ibuprofen, naproxen, sumatriptan, DHE, asocieri medicamentoase (paracetamol + codeină).
- Criza severă: DHE, dexametazonă, clorpromazină, barbiturice.
- Criza foarte severă: rehidratare, DHE + metoclopramid + clorpromazină.

În prezent, cercetările se concentrează asupra dezvoltării a noi clase de agenţi pentru cuparea/profilactizarea migrenei. Studii recente pe modele animale (14) au demonstrat că un *antagonist al receptorilor calcitoninei (olcegepant)* a atenuat vasodilataţia indusă de stimularea nervului trigemen şi capsaicină. Olesen şi colab au constatat că rata de răspuns la olcegepant este similară cu triptanii, iar lipsa efectelor adverse cardiovasculare reprezintă un avantaj major (12).

Toxina botulinică tip A inhibă inflamaţia neurogenică indusă de eliberarea periferică a substanţei P şi calcitoninei, fiind util astfel în tratamentul crizei migrenoase (3).

Antagonizarea periferică şi centrală a receptorilor NK1 cu *lanepitant* a ameliorat inflamaţia durală determinată de substanţa P pe model animal, autorii sugerând efecte benefice şi în tratamentul migrenei la om (5). O altă variantă de tratament al crizei propusă recent o reprezintă *drogurile cu acţiune asupra receptorilor OP4 ai nociceptinei*, ligand endogen al cărui nivel plasmatic scade în timpul atacului de migrenă (4). Studii experimentale au demonstrat suprimarea vasodilataţiei durale neurogenice, fără modificarea diametrului bazal al vaselor (1). Insomnia pacienţilor cu migrenă ar putea răspunde la tratamentul cu *melatonină*, derivat al triptofanului sintetizat de epifiză, cu nivel seric scăzut la această categorie de pacienţi (13).

Tratamentul profilactic este necesar dacă pacientul prezintă>3atacuri migrenoase/lună, ce răspund greu la terapia simptomatică sau dacă severitatea crizelor îi afectează calitatea vieţii (18).*Tratamentul medicamentos profilactic* include: AINS în doze mici, beta-blocantele (propranolol, metoprolol, atenolol, timolol), antidepresivele triciclice în doze mici (amitriptilina, doxepin), ciproheptadina, blocanţii canalelor de calciu (verapamil, nifedipin), eventual droguri anticonvulsivante în doze mici (acid valproic). Recent a fost sugerat rolul coenzimei Q10 în profilaxia migrenei, ca element esenţial al lanţului de transport al electronilor la nivel mitocondrial, fiind demonstrat faptul că cel puţin o parte a pacienţilor cu migrenă prezintă disfuncţii ale metabolismului energetic mitocondrial (16).

Cunoscută până în prezent ca terapie complementară în tratamentul durerii, *acupunctura* este controversată de pediatri pentru tratamentul migrenei, datorită reticenţei referitor la complianţa copiilor faţă de astfel de metode terapeutice. Efectul acupuncturii în tratarea cefaleei migrenoase la copil a fost apreciat favorabil de majoritatea pacienţilor şi părinţilor, care au descris procedura ca fiind plăcută (67% copii, 60% părinţi) şi extrem de utilă în calmarea durerii (70% copii, 59% părinţi) (7).

Migrena rămâne în continuare un domeniu misterios şi provocator, deschis cercetării. Experimentele cu noi clase de medicamente vor oferi informaţii suplimentare privind fiziopatologia moleculară a migrenei şi vor lărgi paleta terapeutică.

Bibliografie

1. Bartsch T, Akerman S, Goadsby PJ: The ORL-1 (NOP(1) receptor ligand nociceptin/orphanin FQ (/OFQ) inhibits neurogenic dural vasodilatation in the rat, Neuropharmacology 2002, 43: 991 – 998.

2. Bulloch B, Tenenbein M: Emergency department management of pediatric migraine, *Pediatr Emerg Care* 2000, 16 (3): 196 – 201.
3. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR: Subcutaneous administration of botulinium toxin A reduces formalin-induced pain, Pain 2004, 107: 125 – 133.
4. Ertsey C, Hantos M, Bozsik G, Tekes K: Plasma nociceptin levels are reduced in migraine without aura, Cephalalgia 2005, 25: 261 – 266.
5. Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG et al: Lanepitant, an NK1 antagonist, in migraine, Cephalalgia 2004, 19: 377.
6. Hamalainen HM, Hoppu K, Valkeila E et al: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controled, crossover study, *Neurology* 1997, 48: 103 – 107.
7. Kemper KJ, Saarah R, Silver-Highfield E, Xiarhos E et al: On pins and needles? Pediatric pain patients' experience with acupuncture, *Pediatrics* 2000, 105 (4): 941 – 947.
8. Lanzi G, Balottin U, Zambrino CA: Guidelines and recommendations for the treatment of migraine in pediatric and adolescent patients, *Funct Neurol* 1996, 11: 269 – 275.
9. Levin SD: Drug therapies for childhood headache, in McGrath PA, Hillier LM (eds): The child with headache: diagnosis and treatment, IASP Press, 2001: 109 – 128.
10. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA: Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids, Cephalalgia 1988, 8: 83 – 91.
11. Mitchell GW: Childhood migraine variants, *eMedicine.com*, 2005.
12. Olesen J, Diener H, Husstedt LW et al: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine, N Engl J Med 2004, 350: 1104 – 1110.
13. Peres MFP: Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders, Cephalalgia 2005, 25: 403 – 411.
14. Peterson KA, Lassen LH, Birk S et al: BIBN4096BS antagonizes human α-calcitonin gene-related peptide induced headache and extracerebral artery dilatation, Clin Pharmacol Ther 2005, 77: 202 – 213.
15. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW, Edmeads JG et al: Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice, *CMAJ* 1997, 156: 1273 – 1287.
16. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradely KC et al: Open label trial of coenzime Q10 as a migraine preventive, Cephalalgia 2002, 22: 137 – 141.
17. Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD et al: Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies, *Clin Ther* 1999, 21 (3): 475 – 491.
18. Ştefanache F, Cuciureanu D, Badiu C, Hodorog D: Cefaleea şi algiile faciale, în Mungiu O.C. (ed): Tratat de algeziologie, ed.Polirom, 2002: 840 – 886.
19. Welborn CA: Pediatric migraine, Emerg Med Clin North Am 1997, 15: 625 – 636.
20. Worthington I: Pediatric migraine: how to detect and treat this "hidden" disorder, Pharm Pract 1999, 15: 48 – 57.

BENEFICIUL COMBATERII DURERII ÎN EVOLUȚIA UNUI CAZ DE ERITEM POLIMORF RECURENT FORMĂ MAJORĂ ASOCIAT SINDROMULUI REFSUM

Stela Goția, Oana Cuvinciuc, Alina Murgu

Clinica II Pediatrie, Spitalul de Urgență pentru Copii „Sf. Maria” Iaşi

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 14 ani, din mediul rural, s-a internat in Clinica a II-a Pediatrie a Spita-lului de Copii Sf. Maria Iaşi pe data de 29.04.04, prin transfer de la Spitalul Municipal Roman, pentru alterarea stării generale, erupție cutanată papulo-eritematoasă şi buloasă, vezicule, eroziuni şi ulcerații dureroase la nivelul mucoasei bucale, cu imposibilitatea alimentării orale. Pacientul prezenta **antecedente heredo-colaterale** de afectare neurologică (mama paraplegică, doi frați cu hipoacuzie) şi **antecedente personale patologice** de eritem polimorf formă majoră.

Istoricul bolii: Pacient cu două episoade de eritem polimorf forma majoră în antecedente, (Spitalul Municipal Roman), se internează prin transfer de la acelaşi spital, unde a fost internat în perioada 24.04-29.04 pentru alterarea stării generale, erupție cutaneo-mucoasă sub formă de papule eritematoase, vezicule si bule la nivelul membrelor superioare şi inferioare, vezicule, ero-ziuni si ulcerații dureroase la nivelul mucoasei bucale, imposibilitatea aportului alimentar per os, fără ameliorare după tratament antibiotic şi suportiv.

Examenul clinic obiectiv a relevat o stare generală mediocră, afebril, hipotrofie staturo-ponderală (G = –2,12 DS, T= -2,47 DS), facies palid, încercănat, suferind, erupție papulo-eritematoasă, nepruriginoasă, cu elemente în “semn de tras la țintă”, cu inel exterior eritematos, inel mijlociu palid şi centru purpuriu sau acoperit de cruste hematice sau de vezicule şi bule cu conținut clar, localizate la nivelul suprafețelor de extensie ale membrelor superioare şi inferioare; vezicule, eroziuni si ulcerații dureroase la nivelul mucoasei bucale, pe fond eritematos, limbă saburală, cruste hematice la nivelul buzelor, intensă congestie faringiană, onicomicoză haluce drept, țesut celular subcutanat slab reprezentat, hipotrofia şi hipotonia maselor musculare, polipnee (28 resp / min), tahicardie (116 bătăi / min), obnubilare, retard psihic moderat, reflexe osteo-tendinoase uşor diminuate, simetrice, hipoacuzie, tulburări vizuale (figura 1).

Investigațiile paraclinice au relevat anemie normocromă normocitară formă uşoară, neutrofilie, acidoză, hiponatremie şi hipopotasemie. Culturile din exsudat faringian, lichid din bulele cutanate şi scaun au fost negative; s-a exclus un deficit primar sau secundar al imunității mediate umoral şi celular. Având în vedere suspiciunea de sindrom Refsum s-a efectuat profilul lipidic: scădere moderată a nivelului HDL- şi LDLcolesterolului. Afectarea neurologică a impus efectuarea serologiilor pentru toxoplasma şi citomegalovirus (negative). De asemenea s-au căutat semne de autoimunitate (anticorpi antinucleari, celule lupice) acestea fiind absente. Examenul oftalmologic: papila discret palidă, vase retiniene uşor îngustate, vizibilitatea vaselor coroidiene, macula cu aspect neomogen, mobilizari pigmentare osteoblastiforme în periferia papilei optice; diagnostic: retinopatie pigmentară. Audiograma a obiectivat prezenţa unei hipoacuzii neuro-senzoriale profunde bilaterale. Examenul neurologic: frustă parapareză spastică, posibil in contextul unei boli eredo-degenerative. EKG: traseu normal; EEG: traseu iritativ difuz; EMG: traseu neurogen; viteza de conducere nervoasă: uşor prelungita la nivelul sciaticului popliteu intern si extern. Examen psihologic: QI = 43; deficienţă mentală medie. Examen dermatologic: eritem polimorf bulos (forma majoră) recidivant. Radiografia de schelet a fost normală.

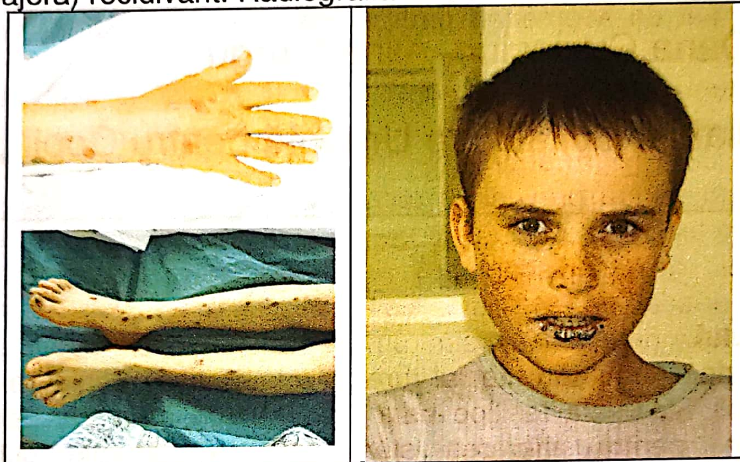


Figura 1. Leziuni cunatane şi mucoase în eritemul polimorf

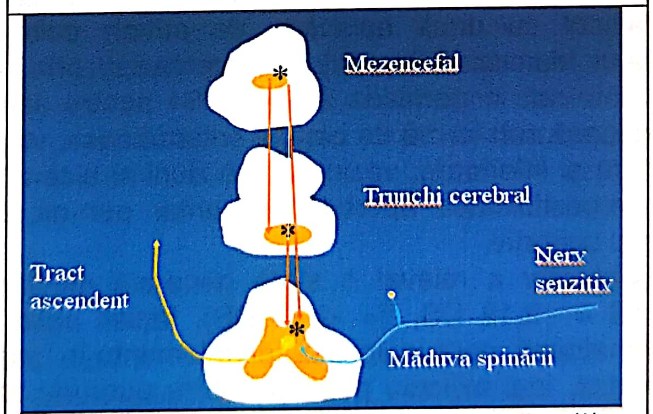


Figura 2. Mecanismul acţiunii opioizilor (*).

Diagnostic pozitiv: ***1. Eritem polimorf recidivant forma majoră:*** date anamnestice (2 episoade similare); date clinice (erupţie cutanată tipică), evolutive (leziuni fixe); afectarea unei singure mucoase; date paraclinice (culturi negative ale lichidului din bule). ***2. Obs. sindrom Refsum:*** date anamnestice (mama paraplegică, fraţii cu tulburări auditive), date clinice (hipoacuzie, tulburări vizuale, retard psihic); explorări paraclinice, electrofiziologic, consultaţii interclinice: profil lipidic modificat, afectare oculară (retinopatie pigmentară); afectare neurologică (surditate neuro-senzorială, parapareză frustă, EEG modificat, traseu neurogen pe EMG) retard psihic.

Diagnostic diferenţial:

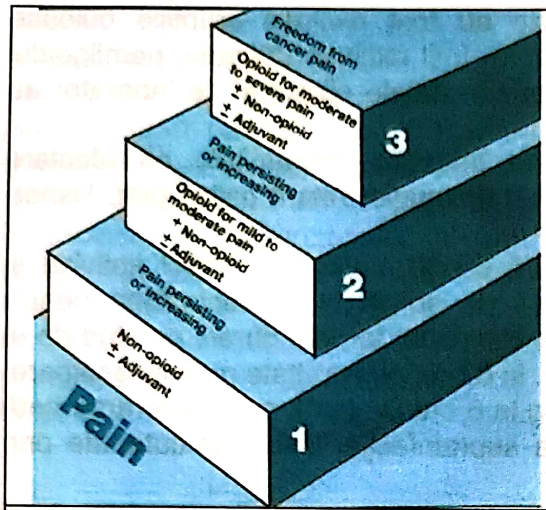
1. Al eritemului polimorf major: anamnestic au fost excluse erupţiile buloase postmedica-mentoase; pe baza aspectului clinic au fost excluse urticaria, pemfigoidul bulos, boala Kawasaki, poliarterita nodoasă, porfiria; datele clinice şi de laborator au exclus prezenţa unei colagenoze.
2. Al sindromului Refsum: au fost excluse infecţiile congenitale cu afectare neurologică şi alte sindroame asociind surditate, retinopatie, retard psihic (sdr. Usher, sdr. Cockayne, sdr. Hallgren).

Tratament: S-a administrat isoprinosine în doză de 50 mg/kg c/zi (efect antiviral şi imunostimulator). Au fost necesare perfuzarea de soluţii hidro-electrolitice pentru reechilibrare şi suport nutriţional parenteral. S-a escaladat terapia durerii pornind de la administrarea de paracetamol 40 mg/kg c/zi p.o. la 6 ore, cu rezultate nesatisfăcătoare, şi continuând cu derivaţi opioizi (tramadol 50 mg la 6 ore i.v. lent), cu ameliorarea netă a durerii. S-a efectuat de asemenea profilaxia suprainfecţiei leziunilor cutanate prin toaleta locală cu antiseptice.

Evoluţia a fost lent favorabilă, cu ameliorare marcată a stării generale după combaterea durerii şi reluarea alimentaţiei per os; vindecarea leziunilor cutanate s-a produs fără cicatrici. **Prognosticul** pe termen lung este favorabil, în condiţiile tratamentului prompt pentru prevenirea complicaţiilor (suprainfecţia, deshidratarea si dezechilibrul hidro-electrolitic prin lipsă de aport si pierderi lichidiene); recurenţele frecvente (mai mult de 5 episoade/an) ar putea impune tratament profilactic cu antivirale pe o perioadă de 6-12 luni. Este necesară monitorizarea anuală pentru conturarea elementelor definitorii ale sindromului Refsum, excluderea din alimentaţie a surselor de acid fitanic (legume verzi) şi fitol (grăsime animală). Se impune protezarea auditivă bilaterală şi şcolarizarea copilului într-o unitate de învăţământ specializată pentru surzi, retardul său psihic putându-se datora în parte lipsei de stimulare. **Particularitatea cazului** constă în asocierea unei anomalii metabolice cu eritemul polimorf recidivant forma majoră.

Discuţii:

Cazul prezentat constituie un exemplu clar al efectului benefic al combaterii eficiente a durerii asupra accelerării evoluţiei favorabile a unei afecţiuni acute autolimitate şi benigne în lipsa potenţialelor complicaţii printre care pe un loc important este accentuarea statusului cata-bolic şi a dezechilibrului hidro-electrolitic prin lipsă de aport. Nerecunoaşterea durerii la copil poate duce la creşterea severităţii acesteia şi a dificultăţii de a o controla (1). Pe lângă consecinţele imediate, există şi consecinţe de lungă durată, prin modificarea excitabilităţii neuronilor sistemului nervos central, fenomen ce poartă numele de sensibilizare centrală, sau „memorii nociceptive" (2). Durerea persistentă are consecinţe fizice şi psihologice (3), putând duce la creşterea duratei de spitalizare, cu riscurile aferente. Abordarea durerii la această categorie de vârstă prezintă un grad de dificultate ridicat, conferit de mai mulţi factori: lipsa abilităţii de a-şi exprima durerea faţă de cei din jur într-o modalitate uşor de înţeles; dificultăţi deosebite în deducerea experienţei senzoriale şi emoţionale a copiilor; variabilitatea foarte mare în ceea ce priveşte dezvoltarea lor cognitivă şi emoţională, răspunsul la experienţa durerii şi preferinţele lor în ceea ce priveşte asistenţa pe care o primesc (4). În cazul nostru, dificultatea abordării a fost crescută de retardul psihic moderat, hipoacuzie şi dificultatea comunicării verbale. Evaluarea intensităţii durerii s-a făcut pe baza scalei feţelor, pacientul indicând figura cu numărul 8. Tratamentul de combatere a durerii a fost iniţiat cu paracetamol, fără un rezultat satisfăcător, motiv pentru care s-a introdus tratament cu tramadol, conform recomandărilor OMS de escaladare a terapiei durerii (figura 3). Mecanismul medicaţiei opioide este prezentat în figura 2. Nu s-au înregistrat efecte secundare.

 Freedom from cancer pain Opioid for moderate to severe pain + Non-opioid ± Adjuvant 3 Pain persisting or increasing Opioid for mild to moderate pain + Non-opioid ± Adjuvant 2 Pain persisting or increasing Non-opioid ± Adjuvant 1 Pain	Efectul a fost prompt, controlul durerii ducând la ameliorarea stării generale, scăderea anxietăţii, reluarea alimentaţiei per os şi a comunicării verbale; parametrii clinici obiectivi au fost reprezentaţi de normalizarea frecvenţei cardiace şi respiratorii. Toate aceste elemente pot fi încadrate într-un adevărat „complex de înviorare”. În concluzie, combaterea durerii prin utilizarea unui opioid a avut o contribuţie majoră la accelerarea vindecării şi nu a fost însoţită de efecte secundare
Figura 3. Escaladarea terapiei durerii (OMS)	

Bibliografie:

1. McQuay, H.: Opioids in chronic pain. British Journal of Anaesthesia, 63, 213-226, 1989
2. Marx J. Prolonging the agony. Science 2004; 305: 326-329.
3. Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A.L., & Koren G: Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. The Lancet, 349, 599-603, 1997.
4. McGrath, P.J.: Annotation: aspects of pain in children and adolescents. Journal of Child Psychology, 36 (5), 717-730, 1995.

CONTROVERSE PRIVIND TRATAMENTUL CU CIPROFLOXACINĂ LA COPIL

Radu Russu, Georgiana Russu

Departamentul de Pediatrie, UMF “Gr.T.Popa” Iaşi

Fluorochinolonele, apărute la începutul anilor ’80, s-au impus rapid ca o grupă importantă de antibiotice cu utilizare frecventă la adult datorită acţiunii eficiente pe majoritatea germenilor gram negativi, dar şi pe unii germeni gram pozitivi, penetrabilitate tisulară foarte bună, şi nu în ultimul rând datorită posibilităţii administrării orale. În mod particular ciprofloxacina este activă împotriva bacilului piocianic. Cele mai recente fluorochinolone (levofloxacin, travofloxacin, moxifloxacin şi gatifloxacin) sunt mult mai active decât predecesorii lor împotriva pneumococului şi în general asupra germenilor gram pozitivi. Penetrarea intracelulară foarte bună oferă chinolonelor o activitate importantă împotriva bacteriilor cu creştere intracelulară, în principal Salmonella şi Mycobacteriile (1).

Aceste calităţi ar fi putut conduce la numeroase indicaţii şi o utilizare largă la pacienţii pediatrici, dar semnalarea de leziuni toxice articulare în experimentele pe animale tinere a determinat contraindicarea fluorochinolonelor la pacienţii sub 18 ani (2).

Datele experimentale au arătat că riscul de artropatie este mai mare la animalele în creştere decât la cele adulte. Eroziunile şi fisurile articulare apar datorită necrozei condrocitelor şi alterărilor matricei extracelulare, fără a se cunoaşte în prezent mecanismul exact de producere. Aceste leziuni au fost însă reversibile după repausul articular şi oprirea tratamentului (3).

În ciuda absenţei aprobării oficiale, utilizarea fluorochinolonelor, îndeosebi a ciprofloxacinei, a fost extinsă la pacienţii pediatrici în situaţii în care nu existau alternative terapeutice (datorită rezistenţei bacteriene, sau pentru că alte antibiotice active nu puteau fi administrate oral). Ciprofloxacina este utilizată cotidian în centrele de mucovicidoză pentru tratamentul infecţiei cu piocianic. În numeroase ţări prescripţiile în salmoneloze şi shigelloze sunt frecvente pentru că flurochinolonele sunt foarte active şi se pot administra oral, scurtând evoluţia bolii şi durata de spitalizare (4). În timp au apărut raportări de cazuri privind efecte adverse articulare la copii trataţi cu ciprofloxacin, pefloxacin. Acestea implicau îndeosebi adolescenţi cu sau fără fibroză chistică, *cu artralgii sau tumefacţii de genunchi apărute în primele 2 săptămâni de la expunere, dar cu recuperare completă după oprirea tratamentului* (2). Din păcate, probabil datorită utilizării în afara indicaţiilor oficiale, puţini autori publică rezultatele privind aceste tratamente. Datorită pe de o parte presiunii exercitate de nevoia de alternative terapeutice în infecţiile severe cu germeni multirezistenţi şi pe de altă parte a creşterii numărului de tratamente cu fluorochinolone la copii, în 1989 „Food and Drug Administration” (FDA) a primit permisiunea de a studia utilizarea ciprofloxacinei la două subpopulaţii de copii ce au demonstrat indicaţie specială pentru această clasă de antibiotice: pacienţii cu mucoviscidoză şi pacienţii cu neutropenii febrile după tratamente citostatice în malignităţi. Astfel, alături de rapoartele de caz au apărut mai multe studii ce au încercat evaluarea efectelor adverse ale fluorochinolonelor la copil, în special a celor articulare. Cele mai multe dintre acestea se referă la ciprofloxacină, substanţa cea mai frecvent utilizată la copil şi care se pare că are cele mai puţine efecte adverse articulare (5).

Tratamentul repetat cu ciprofloxacină (30mg/kg/zi) a 18 copii şi adolescenţi cu mucoviscidoză nu a indus nici o suferinţă articulară (clinic, biologic, RMN); un singur băiat a prezentat artralgie, dar avea istoric de dureri tranzitorii de genunchi (6).

O metaanaliză cuprinzând 1795 de copii din mai multe ţări, care au primit 2030 tratamente cu ciprofloxacin, a evidenţiat artralgii la 1,5% din copii (60% diagnosticaţi cu mucoviscidoză). Aceste artralgii au fost întotdeauna tranzitorii (7). Analiza bazei de date a "US Health Maintenance Organisation" a raportat o rată de incidenţă a efectelor adverse articulare de 2,1% la 7897 de copii ce au primit ciprofloxacin, ofloxacin sau levofloxacin. Această rată nu a fost diferită semnificativ de cea notată la azitromicină (1). Administrarea ciprofloxacinei în timpul primului an la nou născuţi cu infecţii severe nu a indus artropatie clinică sau afectarea creşterii (8). Siguranţa fluorochinolonelor comparativ cu alte antibiotice la pacienţii pediatrici a fost evaluată printr-un studiu multicentric, rată efectelor adverse musculo-articulare fiind de 3,8% la grupul tratat cu fluorochinolone comparativ cu 0,4% pentru grupul martor (2). În ansamblu, frecvenţa efectelor secundare articulare a variat cu preparatul folosit (pefloxacina s-a însoţit cel mai frecvent de artralgie), dar în special cu vârsta; cele mai multe studii au raportat un procent al efectelor articulare de 2-3% la copil şi 0,1-0,2% la adult (1); artralgiile au fost în general tranzitorii şi fără sechele. Se poate afirma că leziunile cartilaginoase induse experimental de fluorochinolone nu au fost confirmate până în prezent la copil (10). Studiile clinice privind folosirea ciprofloxacinei la copil contrazic efectele obţinute la animale şi au permis concluzia că există diferenţe intre specii privind incidenţa şi severitatea toxicităţii articulare (5).

Având în vedere rezultatele acestor studii, fluorochinonolele şi în special ciprofloxacina au fost utilizate la copil şi s-au dovedit foarte eficiente într-o serie de condiţii patologice bine definite.

În prezent există un suport unanim pentru tratamentul cu ciprofloxacină al suprainfecţiilor cu P. aeruginosa la copii cu fibroză chistică. Studiile publicate au arătat că ciprofloxacina orală este cel puţin la fel de eficientă ca şi combinaţia β-lactame şi aminoglicozide şi în plus administrarea orală a ciprofloxacinei îmbunătăţeşte calitatea vieţii copilului (1).

În acord cu OMS, shigelloza este singura diaree bacteriană care necesită tratament antibiotic sistematic. Fluorochinolonele au devenit în prezent tratamentulul de referinţă în shigelloză (1) datorită răspîndirii largi a rezistenţei la amoxicilină şi cotrimoxazol (rar recomandate).

Eficacitatea şi siguranţa ciprofloxacinei în tratamentul diareei invazive la copil a fost analizată în variate trialuri clinice şi rezultatele sprijină utilizarea acestui agent în tratamentul cazurilor severe de gastroenterite cu Shigella sau Salmonella. Dintr-un lot de 98 de copii cu vârste de 1 - 15 ani cu Salmoneloză severă trataţi iniţial cu ceftriaxonă, 27% nu au răspuns; s-a introdus tratament oral cu ciprofloxacină cu evoluţie favorabilă în toate cazurile. În plus, portajul asimptomatic post terapie a fost de 58% în grupul tratat cu ceftriaxonă, comparativ cu 23 % în grupul tratat cu ciprofloxacină (9). Pe de altă parte, raportările privind emergenţa rezistenţei la fluorochinolone, în special pentru Campylobacter, sugerează utilizarea acestor antibiotice doar la pacienţii cu infecţii gastrointestinale severe (1).

Infecţiile non intestinale cu Salmonella, în particular osteomielitele şi meningitele beneficiază deasemenea de tratamentul cu fluorochinolone (9).

La copii imunodeprimaţi sau neutropenicii febrili (cu risc vital) se impune adesea utilizarea fluorochinolonelor, de obicei în asociere cu alte antibiotice. În schimb utilizarea lor în profilaxie la neutropenici nu este recomandată nici la copil nici la adult (1).

Infecţiile severe neonatale datorate unor enterobacterii rezistente la tratamentele standard beneficiază de fluorochinolone. În mod particular se desprinde meningita neonatală cu germeni gram negativi, unde fluorochinolonele penetrează foarte bine ţesutul cerebral şi se pare că pot preveni apariţia abceselor cerebrale, dar există riscul apariţiei hipertensiunii intracraniene (8).

Datorită spectrului anti-bacterian şi a proprietăţilor farmacokinetice, fluorochinolonele pot fi considerate candidaţi potenţiali pentru utilizarea în infecţiile de tract urinar pediatrice, îndeosebi la copiii alergici infectaţi cu germeni multirezistenţi. Infecţiile urinare determinate de specii de Pseudomonas şi de stafilococ împotriva cărora betalactaminele şi cefalosporinele de generaţia a III-a sunt ineficiente constituie o indicaţie excelentă pentru utilizarea fluorochinolonelor. În plus, în infecţii complicate, când bacteriile sunt adesea multidrog rezistente, combinarea chinolonelor cu rifampicina, ceftazidimul sau cefotaximul pot avea un efect sinergic împotriva tulpinelor de stafilococ, Pseudomonas şi respectiv E.coli. Modul diferit de acţiune prin inhibarea AND- gyrazei specific bacteriene şi a topoizomerazei IV face ca fluorochinolonele să fie o alternativă terapeutică excelentă în cazul rezistenţei la betalactame. Pentru apariţia unei bacterii rezistente la fluorochinolone sunt necesare multiple mutaţii la nivelul mai multor gene (10). Cu toate acestea rezistenţa la fluorochinolone este semnalată tot mai frecvent în infecţiile de tract urinar la adulţi şi probabil corespunde utilizării largi a acestora (1). Dacă este utilizată judicios, ciprofloxacina se dovedeşte foarte utilă pentru administrarea la copiii cu ITU complicată (10).

O altă opţiune eficientă pentru recomandarea fluorochinolonelor o reprezintă otitele cronice supurate cu piocianic (4). Creşterea rezistenţei pneumococului la beta-lactamine a condus la utilizarea fluorochinolonelor (îndeosebi a celor de ultimă generaţie) în tratamentul infecţiilor respiratorii la adult. În consecinţă, s-a constatat o creştere a rezistenţei pneumococului la fluorochinolone ce a atins 5,3% în Spania şi 15,2% în Irlanda de Nord (1). Riscul pentru comunitate al utilizării frecvente a fluorochinolonelor în infecţiile ORL şi a celor respiratorii poate creşte foarte mult dacă este autorizată utilizarea largă a acestor antibiotice la copii. Portajul de S. pneumonie în nazofaringe are o incidenţă mai mare şi persistă perioade mai lungi de timp la copil în comparaţie cu adultul. Se conturează un risc real dacă fluorochinolonele ar deveni disponibile pentru medicii de medicină primară şi pediatrii. De aceea este importantă continuarea politicii utilizării în linia a II-a a fluorochinolonelor la copii, doar după eşecul unui tratament convenţional, sau când alte antibiotice aprobate la copil nu pot fi utilizate.

Ciprofloxacina este în prezent fluorochinolona utilizată cel mai frecvent la copil. Pe baza unei experienţe relativ limitate, acest medicament pare bine tolerat, nu determină artropatie şi este eficient în administrarea orală pentru tratarea unui număr de infecţii la copiii la care nu există decât alternative de antibiotice cu administrare parenterală. De aceea, în circumstanţe speciale, după o evaluare atentă a riscurilor şi beneficiilor pentru pacient, utilizarea fluorochinolonelor poate fi justificată. Aceste circumstanţe se referă la situaţiile când un alt agent oral nu este disponibil şi în infecţiile determinate de germeni multirezistenţi gram negativi, enterici, şi alţi patogeni ca P. aeruginosa şi tulpini de Mycobacterii.

Indicaţiile posibile acceptate de Academia Americană de Pediatrie sunt următoarele: exacerbările fibrozei chistice, infecţiile complicate de tract urinar determinate de P.aeruginosa sau alte bacterii gram negative multi rezistente, otita medie supurată cronică sau otita externă malignă, osteomielita cronică, infecţiile cu Mycobacterii, alte infecţii cu bacterii gram negative la pacienţii imunodeprimaţi la care se doreşte o terapie orală prelungită (11).

Probabil că, în timp, va apare licenţa acordată de FDA pentru utilizarea unor fluorochinolone la copil. Până atunci, prescripţia de fluorochinolone la pacienţii mai mici de 18 ani trebuie să fie perfect justificată, iar riscurile şi beneficiile trebuie explicate pacienţilor şi părinţilor (11).

Bibliografie

1. Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J: Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for community, Lancet Infect Dis, 2003,3:537-546.
2. Chalumeau M. Tonnelier S, d'Athis P, Treluyer S et al: Fluoroquinolone Safety in Pediatric Patients: A Prospective, Multicenter, Comparative Cohort Study in France, Pediatrics, 2003, 111(6): 714-719.
3. Menschik M, Neumuller J, Steiner CW et al: Effects of ciprofloxacin and ofloxacin on adult human cartilage in vitro, Antimicrob Agents Chemother ,1997, 41: 2562–2565.
4. Gendrel D, Moulin F, Sauve-Martin H, Raymond J: Les fluoroquinolones en pediatrie, Med Mal Infect, 2001, 31:105-14.
5. Grady R: Editorial Comment: Studying the Safety of Fluoroquinolones in Children Infect Urol,2002,15(3):9-11.
6. Schaad UB, Stoupis B, Wedgwood J et al: Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in paediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin, Pediatr Infect Dis J ,1991,10: 723–729.
7. Hampel M, Hullmann M, Schimdt A: Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report, Pediatr Infect Dis J, 1997, 8:127-9.
8. Drossou-Agakidou V, Roilides E et al: Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year, Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(4):346-9.
9. Moulin F, Sauve-Martin H, Marc E: Ciprofloxacin after failure of beta-lactam antibiotics in children with salmonellosis, Arch Pediatr, 2003, 10(7):608-14.
10. Mormile R, Cuzzoline L, Fanos V: Fluoroquinolones in complicated pediatric urinary tract infections: a review of the literature, Infect Urol,2002,15(3):3-8.
11. American Academy of Pediatrics: Antimicrobial agents and related therapy, in: Pickering LK (ed). Redbook: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed, ELK Grove Village, Il: American Academy of Pediatrics, 2003: 693 – 694.

TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR PRELUNGIT ÎN WHEEZING RECURENT NON-ATOPIC LA SUGAR ŞI COPILUL MIC – STUDIU CAZUISTIC

Pof.Dr. S.Goţia, M Colta, A. Rugina, A. Murgu, I. Ionuc, E.Bejan

Clinica a-II-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii Sf. Maria, Iasi

Introducere.

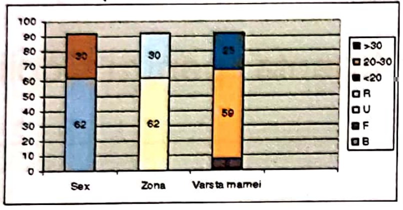
Bronsiolita virala la sugar si copilul mic, dominata etiologic de virusul respirator sincicial (VRS), este frcvent urmata de recurente ale unor episoade astm-like (respiratie sueratoare, polipnee, tuse) in afebrilitate , incadrata modern ca boala pulmonara reactiva acuta dobindita postviral sau wheezing recurent(WR). Tratamentul prelungit cu Montelukast Sodic (MoNa) antagonist al receptorilor pentru leucotriene, a demonstrat efectele favorabile atit in profilaxia aparitiei recurentelor de wheezing cit si in inlaturerea lor(Bisgaard). Unii autori recomanda tratament de fond cu corticosteroize inhalatori (CSI).

Obiectivul. Evaluarea necesarului de tratament antiinflamator si a rezultatelor administrarii de MoNa si /sau CSI), la sugar si copilul mic cu WR non- atopic, consecinta a unei infectii acute virale a cailor respiratorii inferioare(bronsiolita acuta).

Material si metode. S-a efectuat un studiu retrospectiv al copiilor spitalizati pentru WR (228 cazuri) selectind 92 cazuri, care se incadreaza in criteriile de diagnostic ale WR non-atopic postbronsiolitic(1). Criteriile de includere in lotul de studiu: existenta bronsiolitei acute in antecedente, absenta istoricului familial sau personal de atopie, al 2-lea sau al 3-lea episod de wheezing in ultimele 6 luni, excuderea altor cauze de WR(2). Protocolul de investigatii clinico-biologice a permis eloborarea diagnosticului diferential cu alte boli insotite de wheezing(3): astmul bronsic(4), refluxul gastro-esofagian, toxocaroza, bronsiectazii, aspirat de corpi straini, insuficienta cardiaca, compresiuni extrinseci ale cailor aeriene , tumori, traheomalacie, hemosideroza pulmonara, primoinfectia tuberculoasa. Abordarea terapeutica a fost individualizat si in functie de severitatea simptomatologiei, frecventa episoadelor , varsta pacientului(6). Lotul martor a cuprins copii care nu au beneficiat de tratament antiinflamator de fond. Tratamentul antiinflamator de fond a constat in : MoNa (22 cazuri) 4 mg/kc/zi 1-3 luni, CSI in doza de 100-300 μg/zi (25 cazuri) sau asociere MoNa + CSI (45 cazuri), corespunzator treptei de severitate conform National Asthma Update on Selected Topics (NAUST) 2002 (7). Evolutia a fost urmarita prin reexaminari de control la 1- 3 – luni. Tratamentul(8) a constat in:

Treapta I. S-a administrat bronhodilatatori (BD - β2 agonisti) cu actiune de scurta durata- Salbutamol 0,03mg/Kgc/zi, max 2,5-5 mg/zi timp de 7-10 zile in exacerbare, continuind cu MoNa pina la 30 zile .
Treapta a II-a. Tratamentul a constat in corticosteroizi (CS) pe cale orala 5-10 zile + BD (nebulizari selective cu beta2agonisti) pe un interval de 7 zile, continuid apoi cu MoNa sau CSI (100-300 µg/zi)
Treapta a III-a. Tratament cu CSI (budesonid sau beclomethazona in doze mici 100-200 µg/zi si modificator de leukotriene(MoNa), BD in exces.

Rezultate. Analiza **demografica** a lotului de studiu, evidentiaza predominanta copiilor de sex masculin(62/92 copii), a mediului urban(62/92 copii) si a riscului dependent de mame (< 20 ani si > 30 ani) .



%cazuri

Fig.1 Date demografice a lotului de studiu (nr.cazuri)

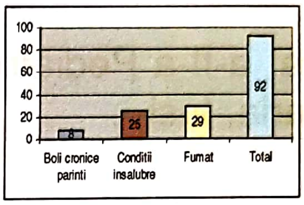


Fig. 2 Factori generali de risc

Varsta de debut in sub 1 an a reprezentant 32,5%, 1-3 ani (55,4%), 3-5 ani (12%). **Factorii de risc** asociati **personali** au fost reprezentati de: reanimarea la nastere (30,5 %), greutatea mica la nastere sub 2000 g (13%), alimentati mixt sau artificiala (71,1%), rahitism 36%. Factorii de risc pentru WR, **familiali si de mediu** au fost : boli cronice in familie(8 cazuri), locuinte insalubre(mucegai 25 cazuri), fumat pasiv (29 cazuri).

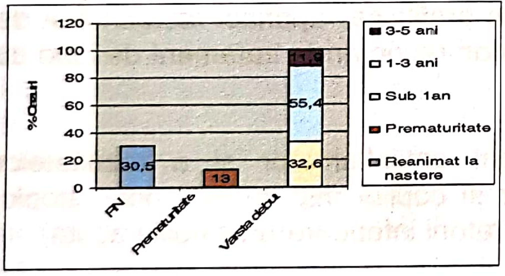


Fig.3 Factori personali de risc (%)

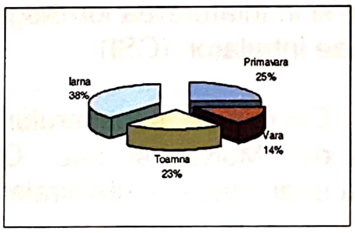


Fig.4 Distributia sezoniera(%)

Debutul bolii preponderent in anotimpurile reci: iarna – (38%), primavara –(26%), toamna – (23%), vara – (14%). Diagnosticul eleborat de debut a fost de bronsiolita acuta (85 cazuri) sau pneumonie interstitiala (7 cazuri). Simptomatologia de intrare in studiu a fost determinata de **tusea cronica** diurna (61%), nocturna (26%) si mixta in 26 cazuri, cu episoade de exacerbari manifestate prin wheezing, polipnee, tiraj, tuse frecventa , cianoza.

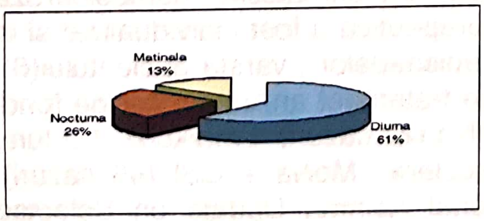


Fig.5 Ritmul circadian a tusei in cadrul recaderilor

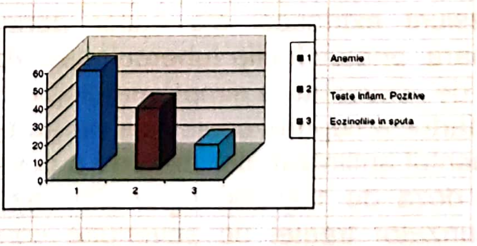
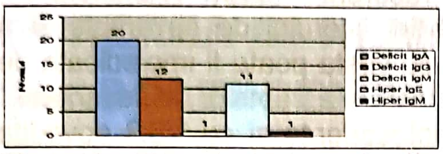


Fig.6 Evaluari biologice

Biologic, anemia a fost prezenta la (59,7% cazuri), testele inflamatorii pozitive (36,9% cazuri). Perturbari ale imunogramei au relevat valori crescute ale IgE(11 cazuri) si IgM (1 caz). Culturile din aspiratul hipofaringian au fost cu *Hemophilus Influentze* (13 cazuri), cu *M Cataralis(6 cazuri), Stafilococ* la (3 cazuri) si mixte la 7 pacienti..



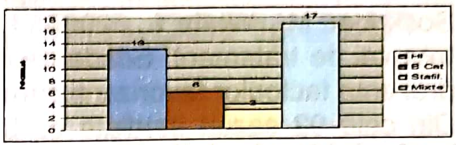


Fig.7 Modificari ale imunitatii umorale (45 cazuri) Fig. 8 Studiul microbiologic al aspiratului hipofaringian(22cazuri)

In functie de varsta, de scorul de severitate si de numarul de recaderi , wheesing-ul recurent a fost impartit in 2 categorii: **sub 2 ani-** 68 cazuri si **peste 2 ani-** 24 cazuri.

WR non-atopic studiat (92 cazuri) poate avea o etiologie complexa cuprinzind alterarea tonusului bronsic congenital sau dobindit. Nu dispunem de criterii precise de departajare , in lipsa studiilor bronhologice la aceasta virsta (9),in 71 cazuri a fost argumentata infectia virala.Tratamentul a fost aplicat in baza unui consens privind treptele de severitate, expus anterior.

Tabel I: Distributia cazuisticii* in functie de virsta si treapta de severitate

Varsta	Treapta I	Treapta II	Treapta III
Sub 2 ani	22	35	11
Peste 2 ani	0	3 atacuri- 9 pacienti	4 atacuri- 15 pacienti

* Lotul martor: 28 copii cu WR care nu au beneficiatde tratament antiinflamator.

Lotul cu MoNa (22 cazuri) s-au obtinut rezultate favorabile; cele 4 cazuri refractare au impus asocierea CSI. Administrarea in(41 cazuri) au dus la coborirea treptei de severitatela 25 cazuri. Cresterea dozei de CSI, a fost necesara la 10 copii care au continuat sa prezinte frecvente exacerbari mai mult de una pe luna. Frecventa recaderilor sub diverse modalitati de tratament este prezentata in fig. 9.

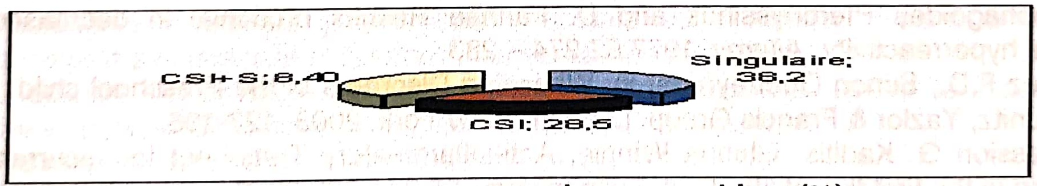


Fig. 9 Recaderi sub tratament unic sau combinat (%)

Tratamentul medicamentos a fost dublat de educatia familiala, combaterea fumatului, scoaterea temporara a copiilor din colectivitati si ai a altor factori de risc(fig. 2).

Discutii. VRS are un impact heterogen asupra raspunsului imunitar, comportindu-se, la unii indivizi ca un promotor al raspunsului imun de tip Th2. Etiologic a fost incriminata o sensibilitate latenta fata de Ag A2 al VRS, responsabila de intretinerea eliberarii crescute de histamina din bazofile, ceea ce intretine tulburari functionale respiratorii la sugarul fara sensibilizari alergice. La majoritatea copiilor cu boala reactiva post bronsiolita s-au evidentiat Ac specifici VRS de tip IgE, care ating nivel maxim in citeva saptamini(2). Conflictul imun **dobindit** intretine un mediu favorabil constrictiei si hipersecretiei bronsice prin **leucotriene**, proteina cationica a Eo, citokine, molecule de adeziune etc.

Relativ recent s-a demonstrat ca MoNa poate actiona ca **agonist invers** ai receptorilor cystenail leucotrienelor CyLT(11). Modern s-au conturat mai multe **fenotipuri de WR** : tranzitoriu precoce corelat cu cai aeriene mici, non- atopic prin boala reactiva postinfectioasa, atopic la copilul cu si/sau istoric familial personali de alergie. Copii cu

WR non- atopic cu debut de la 2 luni la 5 ani (cauza probabila fiind alterarea tonusului bronsic congenital sau dobindit si prin infectire virala), nu au istoric de atopie familiala, rar prezinta dermatita atopica sau rinita alergica. Bolnavii non-atopici pot prezinta recurente de wheezing in afara unui context infectios, nu prezinta cresterea IgE si nici Eo in sputa.Clasificarea fenotipurilor de wheezing recurent (dupa Wakefield P., Sockrider M., White L., 2005)(1,8) sta la baza stabilirii scorului de severitate si a treaptei de tratament. Scaderea incidentei WR odata cu virsta poate fi impiedicata de prezenta factorilor favorizanti care pot determina si o crestere a treptelor de severitate. Din cele 92 cazuri studiate cu bronsiolita virala in antecedente si cu VSR dovedita serologic(22/92 cazuri) se desprind 11 cazuri cu risc de astm bronsic, avind unele trasaturi de raspuns atopic (IgE seric usor crescut, Eo crescute).Asocierea MoNa 4mg/zi, la doze mici de CSI a fost urmata de reducerea semnificativa a riscului de recidiva.Asocierea MoNa a permis excluderea rapida a CSI din tratamentul WR postinfectios.

Concluzii. Introducerea unor criterii de departajare etiopatogenica a WR la sugar si copilul mic, sta la baza instituirii tratamentului cronic individualizat. Antagonizarea precoce a receptorilor pentru leucotriene, prin administrarea de MoNa ca monoterapie sau in asociere cu CSI in WR non- atopic, amelioreaza net calitatea vietii bolnavilor si a familiei

Bibliografie

1.Paggy I Wakefield, Marianna M. Sockrider, A new approach to wheezing in infants and preschoolers, Fierst of two parts: Shedding light on difficult diagnosis, Contemporary *Pedatrics*, 2005.

2.Brandtzaeg P. The rol of humoral mucosal: immuniti ininductio and maitenance of chronic airway infection.//*Am.J. Respir. Crit.Care Med.*, 1955,151 (6): 2081 – 86.

3.Gani F., Vallese G. Piglia P., SennaG. Et al. Rhino- bronchial syndrom.//*Recenti prog.Med.*, 2000, 91(12): 667- 74.

4.Grupta G. Anti – leucotrienes in asthma : yet to arrive. //*Indian J. Pediatr.*, 2002, 67(2)113-17.

5.Pichler,Ce., Marquardsen A., Spar Holt, et coll : Specific immunotherapy with Dermatophagoides Pteronyssinus and D. Farinae Results bronchial in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy*, 1977,52,274 – 283.

6.Martinez F.D., Simon Godfrey(eds) in: Wheezing Disorders in the Preschool child , Marin Dunitz, Yazlor & Francis Group, London , New York, 2003, 127-136.

7.Athanassion G. Kaditis, Glenna Winnie, Anti-inflammatory Tratament for recurrent Wheezing in the first five of life, *Ped. Pulmonology*, 35,241-252,2003.

8.Doina Anca Plesca, D.Dragomir: *Rev.Med. Chir.Soc. Med. Iasi* vol109,nr.4, supl.2 ,2005, 186-299.

9.Rosalind L. Smzth, Ashley Jones,Tratment of acute wheezing episodes in zoung children, *The Jurnal of Pediatrics*, 2004, 151-152.

10. Teper A.M., Colom A.J., Effects of inhaled Fluticasone propionate in Children Less than 2 years old with Recurrent Wheezing,*Pediatrics Pulmonology*, 37, 2004, 111- 115.

11. Popescu F.D., Mariana VieruFlorica Popescu,Agonismul invers la nivelul receptorilor cuplati cu proteina G, *Alergologie si Imunologie Clinica*, vol1-nr1,2004,5-8.

DUREREA IN HEMATO-ONCOLOGIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

Conf Dr Ingrid Miron*, Conf Dr Lucian Miron**

*Clinica IV Pediatrie, Secţia de hemato-oncologie pediatrică, Spitalul de urgenţe Sf Maria
**Clinica de oncologie medicală, Spitalul de urgenţe Sf. Spiridon

Introducere

Durerea in bolile hematologice si oncologice ale copilului este un capitol al cărei practică reprezintă o provocare terapeutică majoră.Terapia ei este integrată în toate protocoalele moderne care privesc aceste boli. Pentru a realiza în condiţii optime terapia este necesară pe de o parte înţelegerea biologiei vârstelor copilăriei şi adolescenţii iar pe de alta cunoaşterea evoluţiei naturale a bolilor maligne, a efectelor secundare ale procedurilor, ale citostaticelor, durerea provenind prin multiple mecanisme.

Definiţie

The International Association for Study of Pain (1986) defineşte durerea ca o *„experienţă senzorială şi emoţională asociată cu o leziune tisulară actuală sau potenţială sau descrisă în termenii unei asemenea leziuni”*.

O definiţie mai practică este: *durerea este ceea ce pacientul spune că îl doare, fiind ceea ce pacientul descrie şi nu ceea ce alţii cred că ar putea fi.*

Prevalenţă, severitate, riscurile de durere

Conform unui studiu publicat în 1985 de J.J. Bonica, durerea este prezentă la circa 50% din pacienţii cu cancer şi creşte la 70% în fazele avansate de boală Durerea este o problemă chiar si pentru numeroşi pacienţi în stadiile iniţiale de boală. Calitatea vieţii unor pacienţi cu speranţă de viaţă de luni , ani sau decenii poate fi compromisă de prezenţa durerii insuficient controlate. După unele date, circa 60% din copiii cu boală metastatică prezintă durere sudiagnosticată şi subtratată, iar din aceştia, 1/3 prezintă durere severă ce amputează sever calitatea vieţii.

Tipuri de durere neoplazică

1. Localizări ale durerii

- Datorate bolii
    - *** interesare tumorală osoasă secundară (osteosarcoame, sarcoame Ewing şi PNET osos, metastaze de neuroblastoame, sarcoame, carcinoame, dureri osoase din infiltraţiile leucemice şi limfoame)**
    - *** interesare tumorală a ţesuturilor moi**
    - *** interesare tumorală a viscerelor**

  - *** interesare tumorală a SNcentral sau SNperiferic, inclusiv compresia medulară**
- Datorate tratmentului:
  - *** durere postoperatorie**
  - *** dermatită radioindusă**
  - *** gastrită post sindrom emetic important (ciclofosfamida, dacarbazina, cisplatinul)**
  - *** cefaleea prelungită post puncţie lombară şi administrare de chimioterapice intrarahidian**
  - *** modificări osoase corticoinduse**
  - *** dureri neuropatice (dureri fantomă ale membrului şi neuropatia indusă de medicamente)**
  - *** infecţii**
  - *** mucozită**
  - *** alte alterări ale mucoaselor produse de citostatice**
- Datorate procedurilor
  - *** teste prelevate din pulpa degetelor**
  - *** puncţii venoase**
  - *** injecţii**
  - *** puncţii lombare**
  - *** aspiraţii**
  - *** biopsii medulare**
- Incidentală:
  - *** traumatică**
  - *** alte dureri pediatrice**

2.Durerea acută şi durerea cronică

Durerea acută apare ca şi consecinţă a acţiunii unui factor asupra organismului şi dispare odată cu încetarea acesteia. Ea este asociată uneori , dar nu obligatoriu de semne fizice obiective ale activităţii SN autonom. Ea semnalează un eveniment nociceptiv specific şi este autolimitată. Durerea cronică este rareori asociată cu semn din partea SN simpatic, recunoaşterea ei pentru clinicianul neexperimentat fiind mult mai dificilă, semnele obiective sunt mult mai discrete, adeseori pacientul "pare normal" (American Pain Society, 1999). The International Association for the Study of Pain (IASP) divide durerea cronică în sub 1 lună, de la 1 la 6 luni şi peste 6 luni(Task Force on Taxonomy, 1994). Deşi înainte se recunoştea ca limită durata de 6 luni, actualmente se consideră că elementele cheie ale diagnosticului apar cu mult mai devreme.

Evaluarea durerii neoplazice

Examenul algeziologic va trebui să cuprindă:o anamneză atentă cu privire la evoluţia bolii neoplazice şi a terapiei deja efectuate. Masurarea intensităţii durerii în pediatrie a progresat substanţial, îndeosebi în ultima decadă şi rezultatele sunt validate, atât prin mijloace obiective cât şi subiective. Obiective studiului sunt:

- Detectarea prezenţei durerii
- Estimarea impactului asupra copilului
- Cuantificarea terapiei

Mijloace obiective de detectare a durerii

- Studierea comportamentului;Expresia faciesului, mişcările corpului,statusul comportamental, plânsul
- Studiul parametrilor

(i) Cardiorespiratorii
(ii) Hormonali şi răspunsul neurochimici: cortizonului, glucagonului,catecolaminelor, reninei
La copiii mari şi adolescenți se utilizează scale de autoevaluare

Autoeveluarea durerii de către pacienți (INSTRUMENTE)

Masura	**Descriere**	**Vârsta**	**Avantaje**	**Dezavantaje**
Scala faciesului	Indică intensitatea durerii	6-8 ani	Permite o testare/retestare fiabile	Validitate incompletă
Visual Analog	Linie verticală cu repere numerice	Peste 5 ani	Credibilă, validă, versatilă	Subiectul trebuie sa aibă noțiuni de proporționalitate
Scala de mimica a durerii	6 fotografii de copii cu durere	3-12 ani	Prezentare descriptivă şi numerică	Trebuie să înțeleagă conceptul
Jurnalul durerii	Apreciere numerică a intensității în activități, medicație, etc	Adolescent Adult	Folositor , stabileşte felul durerii, se învață strategii terapeutice	Trebuie tenacitate

Inspecția şi palparea sunt foarte utile pentru încadrarea durerii superficiale sau profunde şi în stabilirea gradului de afectare a mucoaselor (micoze, infecții, ulcerații).
În faza avansată a bolii neoplazice, alături de durere se manifestă şi alte simptome precum: greața, anorexia, alterările psihologice (anxietate, depresii) determinând aspectul de durere totală.

Tratamentul durerii canceroase

Etapele necesare stabilirii unei terapii corecte antalgice (OMS)

Examenul fizic Determinarea cauzei (lor) durerii Evaluarea cauzelor secundare interne şi externe	
Planul de terapie (inclusive cea anticanceroasă)	
Analgezice şi altele În funcție de recomandările medicului La cerere La ora fixa Pe calea cea mai adaptată Escaladare sau dezescaladare corectă	Suportiv Comportamental Fizic cognitiv
Construcția planului terapeutic	
Controlul său şi verificarea regulată a eficienței	

Limitele pentru a realiza o analgezie corectă la copil:

inv. 40808

- Frica de adicţie a medicilor care nu administrează medicaţia de tip opioid atunci când este necesar, pentru a calma durerea severă
- Necunoaşterea farmacocineticii la copii duce la subdozare, intervale nepotrivite sau căi mai puţin adaptate, cu durere
- Lipsa de cunoaştere a percepţiei copilului în ceea ce priveşte durerea, eşecul evaluării tuturor factorilor care o determină
- Lipsa de informaţii a personalului despre metodele simple comportamentale,cognitive, tehnicile de susţinere care reduc durerea duce la neînvăţarea de catre familii şi pacienţi ale lor.

Intervenţia analgezică în neoplazii pediatrice

Chimioterapie
Radiotherapie
Chirurgie
Medicaţie analgezică
Stimulare electrica a nervilor transcutană (TENS)
Terapie fizică
Hipnoză
Biofeedback
Relaxare, terapia jocului, muzică
Intervenţii neurochirurgicale
Blocaj regional de nervi
Consiliere de susţinere

Strategia terapeutică în neoplaziile pediatrice însoţite de durere (OMS)

Treapta 1 Non-opioide & adjuvante

↓ durere persistentă

Treapta 2
Opioide slabe; Non-opioide & adjuvante

↓ durere persistentă

Treapta 3 opioide puternice şi adjuvante

1. Analgetice non-opioide şi antiinflamatoare nesteroide folosite pe treapta I a analgeziei pentru combaterea durerilor uşoare

Paracetamol 10-15 mg/kg oral la 4 -6 hr. Deşi nu are efecte secundare majore, lipseşte efectul antiinflamator

Ibuprofen 5-10 mg/kg oral la 6-8 hr. Antiinflamator puternic dar cu efecte secundare hematologice şi gastrointestinale.

Doza de opioide la copilul şi adolescentul sub 50 Kg

Opioide	Doze echianalgezice	IV or SC Doza de start Child <50kg	Parenteral /Oral raport	Doza de start per os	T ½ ore
	Parenteral	Oral			

Opioide cu acţiune scurtă						
Codeina	130mg	200mg	NR	1:1.5	0.5-1mg/kg la 3-4 hr	2.5-3
Oxicodonă	NA	30mg	NA	NA	0.2mg/kg la 3-4 hr	2-3
Petidină NR	75mg NR	300mg NR	.75mg/kg la 2-4 hr N/R	1:4	1-1.5mg/kg La 3-4 hr NR	3
Morfină	10mg	30mg	Bolus: 0.05-0.1mg/kg IV or SC la 2-4 hr PIV continuă: 0.03mg/kg/hr	1:3	0.15-0.3mg/kg la 4 hr	2.5-3
Hidromorfon	1.5mg	7.5mg	0.015mg/kg la 2-4 hr	1:5	0.06mg/kg la 3-4 hr	2-3
Oximorfonă	1mg	NA	0.02mg/kg la 2-4 hr	NA	NA	1.5
Fentanyl	100µg doză unică	NA	0,5-2µg/kg/hour PIV continuă	NA	NA	3
Opiozi cu acţiune lungă						
Morfone cu eliberare controlată	NA	NA	NA	NA	0.6mg/kg la 8 hr *sau*0.9mg/kg la 12 hr	
Metadonă	10mg	20mg	0.1mg/kg IV or SC la 4-8 hr	La	0.2mg/kg every 4-8 hr	12-50

NR nerecomandat, NA neaplicabil

Medicaţia adjuvantă a durerii la copil

Antidepresive clasice	Amitriptilină Imipramină Clonazepam
Anticonvulsivante	Carbamazepină Fenitoină Clonazepam
Steroizii	Dexametazonă Metilprednisolon Prednison
Antagonişti de receptori NMDA	Ketamină Destometorfan

Antagonişti α-adrenergici	Clonidină
Neuroleptice	Haloperidol

Durerea legată de proceduri

Local:

2.5% lidocaine and 2.5% prilocaine or EMLA

General:

Sedative

Chloralhidrat 50-100 mg/kg oral.

Pentobarbital 1-2 mg/kg IV bolus, maximum 100 mg.

Benzodiazepine, diazepam şi midazolam pot fi utilizate împreună cu opioide

Diazepam 0.01 - 0.5 mg/kg oral, intrarectal

Midazolam, 0.3-0.5 mg/kg oral maximum 15 mg cu 30-45 min înaintea procedurii

Analgezia controlată de pacient (PCA)

Concept de autoadministrare a medicaţiei apărut în urmă cu 20 de ani, aplicabil la copilul mare, peste 10 ani, care înţelege conceptual posibilitatea administrării opiaceului fara a depăşi anumite limite. Pacientul devine mai încrezător în el, mai cooperant, mobilitatea sa creşte, ritmul somn veghe este fiziologic.Este foarte apreciată în îngrijirile bolnavilor terminali, la domiciliu.

Durerile la pacienţii terminali

- Necesită un sistem de sănătate de tehnicitate înaltă
- Necesită oragnizarea de structuri de tip hospices.
- Noi concepte de terapie au fost aplicate: opioide în nebulizare, medicaţia transdermică, rotaţia opioidelor
- Se face cu pompe de perfuzie mici, eventual injectomate, cu programare uşoară, pentru familie, căile subcutanate sunt preferate
- Adjuvante:NSAID, steroizi pentru metastaze osoase, carbamazepină, gabapentin and antidepresive triciclice în durerea neuropatică. Hipnoza, biofeedback şi tehnicile de distracţie se asociază.

Concluzii.

- Problema analgeziei în cancerele pediatrice este doar parţial rezolvată
- Este necesar aplicarea unui standard în durerea canceroasă la aceste vârste
- Echipa multidisciplinară poate creşte calitatea vieţii bolnavului terminal sau mări şansele celui aflat sub chimioterapie.
- La durere severă, analgezicele trebuiesc administrate fară teamă excesivă de adicţie sau depresie respiratorie
- Există dileme etice
- Din echipa nu pot lipsi psihologul, fizioterapeutul, medicul specializat în durere, reprezentantul cultului familiei

Concluzie a experţilor OMS in durerea neoplazică pediatrică:

“Durerea poate avea efecte devastatoare, fizic şi psihic interferând terapia copiilor cu cancer. Educaţia pacienţilor, a părinţilor şi a medicilor lor cu privire la metodele de diminuare a ei, îndeosebi a durerii asociate terapiei, poate scădea impactul negativ psihofiziologic şi creşte şansele de real success al terapiei antineoplazice”.*WHO Expert Committee*

Bibliografie selectivă

1. Eichenfield L.F., Funk A., Fallon-Friedlander S., Cunningham B.B. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics* 2002; 109(6):1093-9.

2. Transdermal fentanyl effective for pediatric pain patients *Reuters Health,*November 14, 2005
3. Dahlquist, L.M. (1999). *Pediatric Pain Management.* New York: Plenum Press.
4. Palermo, T.M. (2000). Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: A critical review of the literature. *Developmental and Behavioral Pediatrics, 21, 58-69.*
5. Forss N, Kirveskari E, Gockel M: Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology 2005 Sep 13; 65(5): 748-50*
6. Loblaw DA, Laperriere NJ: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol 1998*
7. Oldervoll LM, Kaasa S, Hjermstad MJ, et al: Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer 2004 May; 40(7): 951-62*

IMPORTANTA SUPORTULUI PSIHOLOGIC AL PARINTILOR IN CUANTIFICAREA DURERII LA COPILUL CU LEUCEMIE ACUTA NONLIMFOBLASTICA

Mihaela Serban, Ingrid Miron, Anca Ivanov, Antonela Ciobanu, Silvia Dumitras, I.Tansanu

Secţia Hemato-Oncologie, Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii Sf.Maria, Iaşi, UMF.Iaşi

Rezumat

Obiective: Managementul durerii este de o importanta vitala atat pentru pacient cat si pentru apartinatori. Studiul isi propune sa evalueze importanta suportului psihologic al parintilor pe durata procedurilor invazive in cursul tratamentului (punctii lombare, medulare).

Material si metoda: studiul a fost efectuat pe un lot de 12 pacienti internati in sectia de Oncologie a Spitalului Clinic “Sf. Maria ” Iasi in perioada 2003-2005. Parintii au fost impartiti in trei grupuri: 1) care au fost instruiti cum sa calmeze copilul, 2)care nu au fost instruiti in acest sens, 3)care nu participa in timpul manevrelor invazive. Durerea a fost apreciata pe o scara de la 1 la 3 (1=severa, 2=moderata, 3=mica).

Rezultate: Nu exista diferente semnificative intre grupurile studiate. Prezenta parintilor in momentul efectuarii manevrelor nu determina reducerea semnificativa a durerii, dar scade insa perceptia severitatii acesteia.

Abstract

Objective: The management of pain has a vital importance both for patient as for his relatives. The goal of the study was to evaluate the importance of parents psychological support during invasive techniques used for diagnosis and treatment (lumbar and medullary punctions).

Patients and method: the study was conducted on a group of 12 patients who were registered on the Oncology Unit of Saint Mary’s Hospital for Children, Iasi over the period 2003-2005. The parents have been divided in 3 goups: 1)parents that were instructed how to calm the child; 2)parents that did not receive instructions of any kind; 3)parents who are not present during invasive techniques. The pain was assesed using an 1 to 3 points scale (1=severe pain, 2=moderate pain, 3=mild pain).

Results: There are no significant differencies between the groups that were studied. The presence of parents during invasive techniques doesn't reduce pain in a significant way but it reduces the perception of the severity of pain.

DUREREA ÎN PATOLOGIA TUMORALĂ SNC LA COPIL

[1]Antonela Ciobanu, [1]Ingrid Miron, [2]Lucian Miron, [1]Silvia Dumitraş, [1]Anca Ivanov, [1]Ioan Tansanu

[1] Secţia Hemato-Oncopediatrie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii “Sf. Maria” Iaşi
[2] Clinica Oncologie, Spital Clinic de Urgenţă “Sf. Spiridon” Iaşi

Introducere:

Durerea este una din simptomele cele mai frecvente şi mai de temut asociate neoplaziilor. Ea poate avea origine nociceptivă sau neuropatică şi afectează în mod direct activitatea zilnică, calitatea vieţii şi statusul psihologic al pacienţilor.

Etiologia durerii în cazul pacienţilor cu tumori SNC include: afectarea tumorală directă (70%) cu hipertensiune intracraniană, cefalee, sindroame asociate (paraneoplazice, constipaţia, escare), proceduri diagnostice şi terapeutice (20%) prin puncţii venoase, puncţii lombare, intervenţii chirurgicale, chimio-şi radioterapie, precum şi complicaţiile acestora (mucozite, radiodermita, iritaţiile nervoase, neuropatiile periferice); durerea fără legătură cu malignitatea sau complicaţiile acesteia apare în aprox. 10% din cazuri.

Evaluarea durerii se realizează cu ajutorul mai multor scale, cea mai frecventă fiind scala vizual analogă VAS; se folosesc şi Behavioral Pain Score, Pain Assessment Tool, OUCHER, Objective Pain Scale OPS şi DEGR – Douleur de l'enfant Gustave-Roussy, etc. Toate aceste scale necesită colaborarea copilului şi o atentă urmărire din partea echipei medicale, gradul de subiectivism fiind variabil.

Abordarea farmacologică a durerii produse de cancer se realizează în trepte, începând de la analgezice neopiode până la cele opioide pentru durerea severă.

Scop:

Studiul de faţă îşi propune evaluarea durerii şi tratamentul acesteia în cazul pacienţilor copii diagnosticaţi cu tumori SNC, ce au fost supuşi tratamentului multimodal (chirurgical, chimio-şi radioterapic).

Material şi metodă:

Au fost luaţi în studiu 26 de copii cu vârste cuprinse între 2 şi 17 ani, diagnosticaţi cu diferite tipuri de tumori SNC în perioada 1999-2005.

Intensitatea durerii în diverse faze de evoluţie şi tratament a fost apreciată utilizând scala VAS de evaluare analogică vizuală şi DEGR.

Tratamentul în trepte al durerii a pornit de la antiinflamatoriile nesteroidiene ajungându-se până la opioide puternice.

Rezultate:

Cei 26 de pacienţi incluşi în studiu aveau, în momentul diagnosticului, vârste cuprinse între 2 şi 14 ani, cu o medie de 9,2 ani.

Din aceşti 26 de copii, 18 sunt băieţi şi 8 sunt fete, cu un sex ratio de 2,25.

Histopatologic distribuţia cazurilor este următoarea (vezi fig. nr. 1):

- ependimoame-4
- glioame-5
- meduloblastoame-8
- glioblastoame-4
- astrocitoame-2
- pinealoblastoame-1
- tumori de trunchi cerebral fără biopsie-2.

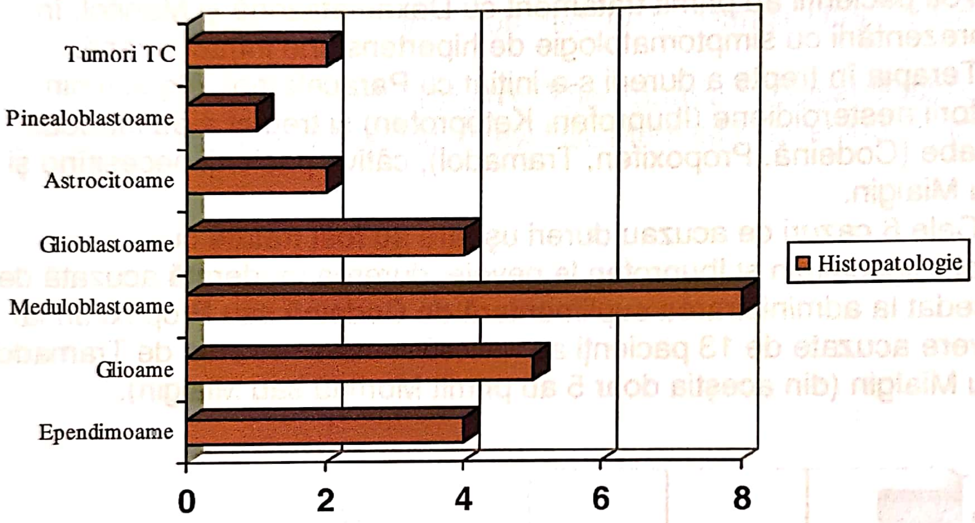


Fig. 1: repartiţia cazurilor în funcţie de diagnosticul histopatologic

Durerea este apreciată a fi determinată de tumoră în sine şi de compresia pe structurile vecine (la momentul diagnosticului sau la apariţia recidivelor), precum şi de intervenţiile efectuate în scop diagnostic şi terapeutic. Astfel, în lotul studiat s-au evidenţiat 9 cazuri de recidive tumorale (34,61%), din care 4 cazuri au decedat, 14 cazuri au avut o evoluţie favorabilă (53,84%), iar 3 cazuri au decedat fără a se putea obţine o ameliorare clinică, cu un total de 7 decese (26,92%).

Evaluarea durerii s-a realizat prin aprecierea subiectivă a copiilor şi prin observaţia din partea anturajului; astfel durerea uşoară a fost prezentă în 6 cazuri (23,076%), durerea moderată în 7 cazuri (26,924%) iar durerea severă a fost apreciată în 13 cazuri (50,000%) (vezi fig. nr. 2).

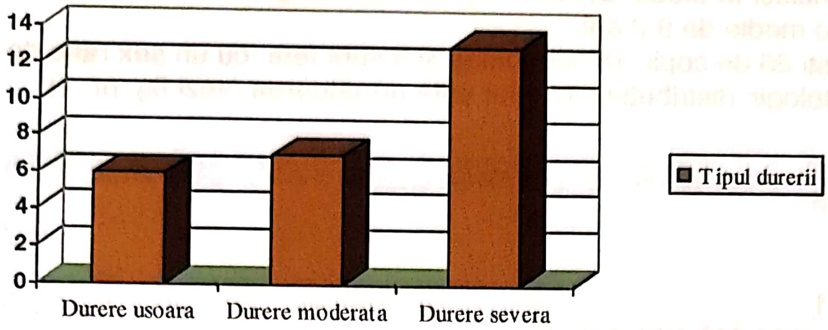


Fig. nr. 2: Repartiţia cazurilor în funcţie de intensitatea durerii

Toţi pacienţii au primit tratament cu Dexametazonă şi Manitol, în momentul prezentării cu simptomatologie de hipertensiune intracraniană.

Terapia în trepte a durerii s-a iniţiat cu Paracetamol, Algocalmin, Antiinflamatorii nesteroidiene (Ibuprofen, Ketoprofen) şi treptat s-au introdus opioidele slabe (Codeină, Propoxifen, Tramadol), câţiva pacienţi necesitînd şi Morfină sau Mialgin.

Cele 6 cazuri ce acuzau dureri uşoare au fost tratate cu Paracetamol, Algocalmin şi Ibuprofen la nevoie; durerea moderată acuzată de 7 pacienţi a cedat la administrarea suplimentară de Codeină sau Propoxifen iar durerile severe acuzate de 13 pacienţi au necesitat administrarea de Tramadol, Morfină sau Mialgin (din aceştia doar 5 au primit Morfină sau Mialgin).

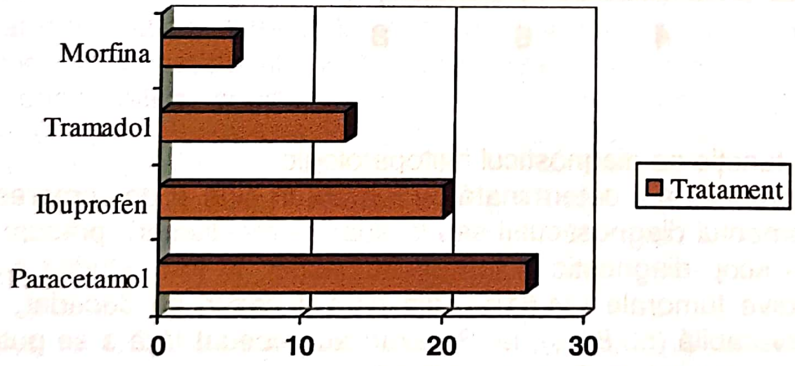


Fig. nr. 3: Repartiţia cazurilor în funcţie de tratamentul aplicat

Concluzii:

Durerea este o constantă ce însoţeşte pacienţii cu tumori SNC în diferite etape de diagnostic şi tratament.

În lotul studiat se observă prezenţa durerii severe în 50% din cazuri, în timp ce durerea de intensitate uşoară şi moderată reprezintă fiecare aprox. un sfert din total.

Cazurile severe de durere au necesitat administrarea de derivate opioide puternice, dat fiind efectul şocogen al durerii.

Aprecierea corectă a acestui parametru -durerea- este necesară în vederea unui tratament adecvat în funcție de severitatea sa, obiectivul fiind cuparea durerii ce permite îmbunătățirea importantă a calității vieții pacientului.

Bibliografie:

1. *Clinical Oncology*, third edition, sub red. M. D. Abeloff, J. O. Armitage, J. E. Niederhuber, M. B. Kastan, W. G. McKenna, Elsevier, Philadelphia, 2004
2. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, third edition, sub red. Ph. A. Pizzo, D. G. Poplack, Lippincott – Raven, Philadelphia, 1997
3. V. Stroescu, *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Bucureşti, Ed. Medicală, 1995
4. *Tratat de algeziologie*, sub. red. O. C. Mungiu, Iaşi, Ed. Polirom, 2002
5. ***Goodman and Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Intern Edition, Mc. Graw Hill, Medical Publishing Division, 2001

DUREREA IN TUMORILE GONADALE CU CELULE GERMINALE LA COPIL SI ADOLESCENT

ANCA TRIFAN, ANTONELA CIOBANU, SILVIA DUMITRAS, ANCA IVANOV, LILI MIHOCI, I. TANSANU

Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii "Sf. Maria " Iasi

Abstract

Tumors of germ cell origin at child are more common in the ovaries and testes than extragonadal sites.

Rapid development of signs and symptoms of an abdominal mass is the usual presentation .

Abdomonal pain is not common unless torsion is present.

37 % of patiens have dysgerminoma and seminoma ,

33% nonseminoma tumors .

Introducere:

Durerea este universal perceputa ca un semnal al bolii,fiind cel mai obisnuit simptom ce aduce pacientul in atentia medicului.Functia sistemului senzorial al durerii este de a detecta ,localiza si identifica procesele lezarii tesuturilor.

Scopul studiului : Diferite boli produc tipuri caracteristice de leziuni tisulare ; calitatea , durata in timp si localizarea sensibilitatii , furnizeaza puncte de reper ale diagnosticului si sunt folosite pentru a evalua raspunsul la tratament.

Tumorile germinale la copil si adolescent , ca simptomatologie clinica , variaza intre edem , durere locala ,disconfort abdominal,durere dorsala ,durere abdominala asociata cu masa palpabila pelvino-abdominala , abdomen acut , datorita torsiunii tumorii , pina la tumora indolora.

Material si metoda:

20 de pacienti (10 fete si 10 baieti) au fost diagnosticati cu tumori gonadale cu celule germinale.Grupa de virsta cea mai afectata in patología ovarului :10-14 ani -52% ; patologia testiculului :15-19 ani -55%.Subtipuri histologice :disgerminoame si seminoame -37% , tumori nonseminomatoase -33 %, tumori mixte -30 %.

Rezultate:

In tumorile ovariene ,durerea abdominala , asociata cu masa palpabila

pelvino- abdominala , a aparut la 80 % din pacienti ; 10 % au prezentat , abdomen acut ,
datorita torsiunii de organ.In tumorile testiculare s-a observat prezenta edemului si disconfortul local in 75 % din cazuri si tumora indolora in 15 % din cazuri.

Concluzii:

Tratamentul ideal pentru orice durere este inlaturarea cauzei; uneori posibila , dupa diagnosticare si inceperea tratamentelor corespunzatoare , in cazul nostru chirurgical si chimioterapie.Medicatia analgézica rapida este utilizata in starea preoperatorie si postoperatorie ,
ca tratament suportiv in timpul chimioterapiei :

-analgezice non-narcotice

-analgezice narcotice

-combinatia intre opioide si inhibitori ai ciclooxigenazei.

MANAGEMENTUL DURERII EPIGASTRICE IN ADMINISTRAREA CORTICOTERAPIEI LA PACIENŢII PEDIATRICI CU LEUCEMIE ACUTĂ ŞI HISTIOCITOZĂ LANGERHANS - THE MANAGEMENT OF VISCERAL PAIN DURING CORTISONE INTAKE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA AND LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Anca Ivanov,Silvia Dumitras,Ingrid Miron, L.Miron, Antonela Ciobanu, AncaTrifan, Liliana Mihoci, I. Tansanu

Secţia Hemato-Oncologie, Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii Sf.Maria, Iaşi, UMF.Iaşi

Rezumat

Durerea in malignităţi poate fi consecinţa atât a afecţiunii respective cât şi a administrării medicaţiei specifice. Corticoterapia in doze mari (40-60mg/m²) este folosită în tratamentul leucemiei acute si al Histiocitozei Langerhans (mai ales în protocoalele de inducţie). Pacienţi şi metodă: am studiat efectele adverse ale administrării de cortizon şi mai ales durerea epigastrică la pacienţii cu leucemie acută şi histiocitoză Langerhans internaţi anul trecut în secţia Hemato-Oncologie a Spitalului Clinic deUrgenţe pentru Copii Sf. Maria,Iaşi. Copiii au primit corticoterapie şi ca medicaţie de rutină, antiacide (Dicarbocalm sau Malucol). Unii pacienţi (aproximativ 10%) au prezentat durere, greaţă şi puţini dintre ei au prezentat vărsături. Aceştia au primit Ranitidină à la longue şi Axid i.v. ca medicaţie de urgenţă. Pentru cuantificarea durerii s-au folosit scalele internaţionale (scala Wong Baker, scala nominală). Rezultate:administrarea de rutină de antiacide la pacienţii pediatrici care sunt trataţi cu cortizon pentru o perioada lungă de timp este eficientă, doar un număr mic de copii prezentând durere care necesită măsuri speciale.

Abstract

The pain encountered in malignancies can be determined both by the illness and by the drugs that are used. The high-dosis corticotherapy (40-60mg/m²) is used to treat

Acute Leukemia and Langerhans Cell Histiocytosis (especially in the induction protocols).
Patients and method: We studied the side effects of cortisone intake and especially the stomach pain in patients suffering of Acute leukemia and Langerhans Cell Histiocytosis who were registered last year in the Hematology-Oncology Unit of Saint Mary's Hospital for Children, Iasi. The children received corticotherapy and as routine medication, antiacides(Dicarbocalm or Malucol). Some of the patients (about 10%) acused pain, nausea and few of them, vomiting. They received Ranitidine for a long period of time and as emergency medication, Axid i.v. For the assesment of pain we used the international scales (Wong Baker faces scale, nominal scale). Results: the routine administration of antiacides in children that receive corticotherapy for a long period of time is effective, only a small number of children presenting pain that require stronger measures.

DUREREA CARDIACĂ LA COPIL

Conf.Univ.Dr.C.Iordache,Dr.Dana Colceag, Dr.Mihaela Vicol, Lina-Costina Luca

U.M.F. “Gr.T.Popa” Iaşi

Durerea cardiaca este o experienţă senzorială şi emoţională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potenţială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune[1].

Elementele care ilustrează fenomenul dureros şi care concură la un diagnostic precis al acestuia sunt : ***calitatea*** (senzaţie de constricţie, greutate, sfredelire, zdrobire, roadere etc.); ***severitatea*** (uşoară, sâcâitoare, intensă, insuportabilă etc.); ***durata*** (acută sau cronică, intermitentă, cu variaţii circadiene sau sezoniere); ***localizarea*** (precisă, vagă, circumscrisă sau generalizată etc.)

Suportul anatomic al durerii cardiaca la copil are trei segmente şi anume : segmentul de recepţie,segmentul de conducere şi segmentul de percepţie.

A. **Segmentul de recepţie**.Cuprinde receptori pentru durere atât la nivel **somatic**, cât şi la nivel **visceral**[2].

B. Segmentul de conducere: prin fibre mielinice subţiri (Aδ) în proporţie de aproximativ 30%, iar restul prin fibrele de tip C (fibre amielinice) [3].

C. Segmentul de percepţie: au fost identificate grupurile neuronale care răspund exclusiv sau diferenţiat la stimularea nociceptivă din zona cardiaca a corpului, aici realizându-se conştientizarea şi localizarea durerii.

D.Substanţe implicate în procesul algezic[4]:amine (serotonina ,noradrenalina ,histamine);

peptide opioide endogene (enkefalina, beta-endorfine ,dinorfine); aminoacizi (acetilcolina ,glutamate ,aspartat ,gaba ,glicina); neuropeptide (factorul de creştere nervoasă ,peptidul legat genetic de calcitonină); kinine (tahikinine, substanţa P ,neurokininaA ,neurokininaB, colecistokinina, bradikinine, angiotensina II, oxitocina, somatostatina, VIP); prostaglandine (E ,F ,leucotriene; metaboliţi (acid lactic ,ATP, ADP, ionul de K ,oxidul nitric) .

Evaluarea durerii la copii

Este evident ca, în domeniul pedriatic, astfel de investigaţii sunt legate direct de vârsta şi gradul de dezvoltare al copilului ,ţinand cont de următorii parametri:

- **fiziologici** : FC, TA ,frecvenţa respiratorie , ventilaţia pulmonară, oxigenarea transcutană.

-**comportamentali** : ţipetele, grimasele şi iritabilitatea sunt interpretate adecvat de pediatrii cu oarecare experienţă. S-au imaginat diverse scări pentru evaluare.

- **de relatare directă** : la copiii care pot comunica verbal,cei peste 5 ani, care cunosc sensul cuvintelor şi numerele, se pot folosi scările etalon.[5]

Diagnosticul etiologic al durerii cardiace la copil se pune cu dificultate , datorită numeroaselor afecţiuni ce o cauzează şi a similitudinii dintre ele.

Astfel,durerea cardiacă poate fi cauzată de:

-1. cardiomiotrofia hipertrofică obstructivă:durere ce apare la eforturi medii-mari,cu caracter de apasare,jena precordiala;

-2. stenoză pulmonară ,stenoza mitrala severa:junghi sau durere atenuata in spatial interscapulo-vertebral stang,accentuata de efortul fizic si de decubitul dorsal.

-3. prolaps de valva mitrala:discreta jena precordiala sau senzatie de presiune la eforturi fizice mari insotite de palpitatii[6].

-4.condiţii inflamatorii – miocardită, pericardită ,endocardita:durere tenace, accentuata de extensia trunchilui ,inspir profund, cascat ,tuse ,deglutitie ;

-5. sindrom postpericardiotomie:durere de tip iritativ,sacaitoare,ce poate ceda la corticoterapie;

-6.aritmii (tahicardie supraventriculară,tahicardie ventriculară premature) :dureri intermitente,insotite de palpitatii,eventual sincope;

-7. amiloidoza vaselor coronare, boala Kawasaki:durere tipica de ischemie miocardica datorita obstruarii lumenului coronarian de catre amiloid,respective vasculita;

-8. disecţie de anevrism de aortă:durere vie retrosternala ce iradiaza posterior,aparuta brusc in urma unui efort fizic intens;

-9. disfuncţie ventriculară ischemică:durere retrosternala,cu senzatie de profunzime a durerii,de constrictie,apasare,tractiune ce iradiaza tipic la baza gatului,in umeri,pe marginea cubitala a bratului pana la ultimele doua degete-durere in bratara,sau in ceafa , vertex , mandibul ; poate fi insotita de sincope, dispnee, palpitatii , paloare;

-10. infarct miocardic:durere de intensitate mare,descrisa ca strivire,apasare,ca o camasa de plumb,ca o sfasiere a toracelui;

-11.malformaţii ale arterelor coronare(provin dintr-un sinus aortic diferit);anomaliile arterei coronariene drepte tind să fie clinic silenţioase,în schimb, simptome premergatorii ca sincopa sau durerea precordială pot exista în anomalii ale trunchiului arterei coronare stângi[7];

-12.coarctaţia preductală sau postductală a aortei poate fi singura structură afectată şi se poate asocia cu durere precordială.[8];

-13.bolile cardiace noninfecţioase apărute în copilărie pot cauza durere pectorală acută/recurentă. Aceste afecţiuni includ stenoze subvalvulare aortice discrete, obstrucţie dinamică subaortică (SAo hipertrofică idiopatică), toxice inhalate, boli inflamatorii (periarterita, RAA, dermatomiozita, LES) şi ateroscleroza;

-14.inhalarea de substanţe chimice, de solvenţi, cleiuri, produşi de tip aerosoli, sau cocaina pot fi asociate cu durerea toracică acută, secundară vasospasmului arterelor coronare sau tahiaritmiilor[9];

-15.sindromul QT lung sau QT scurt-tulburare de conducere a inimii ce afecteaza repolarizarea cardiaca, ce se exteriorizeaza prin dureri precordiale ;

Exemplificarea cauzelor durerii cardiace la copil prezentate mai sus prin cazuri din literatura de specialitate: un pacient în vârstă de 14 ani, sex bărbătesc, cu înălţimea de 164 cm şi o greutate de 55 kg.care s-a prezentat la departamentul de primire urgenţe cu durere toracică intensă interscapulară, apărută spontan după înot. Examenul clinic la internare era in limite normale cu excepţia diferenţei dintre TA de 85/34mm Hg de la membrul superior drept şi cea de 120/28mm Hg de la membrul superior stâng.

Radiografia cardiotoracică relevă o lărgire a mediastinului, pleurezie, contur aortic anormal şi cardiomegalie.

A fost efectuată tomografia computerizată toracică datorită scăderii TA în membrele superioare;CT-ul a confirmat disecţia acută de aortă;băiatului i-a fost efectuată şi echocardiografia. În timpul operaţiei s-a secţionat aorta cu aplicarea unui grefon de dacron.

Anomaliile cardiovasculare, cum ar fi coarctaţia de aortă sau stenoza valvulară congenitală aortică datorată bicuspidiei sau unicuspidiei aortice, sunt cele mai frecvente cauze ce predispun la disecţie acută de aortă. Alte etiologii ar putea include: tulburări ale ţesutului conjunctiv ca sindromul Marfan tip IV, sindromul Ehlers Danlos sau sindromul Turner, Acest grup de boli are de obicei stigmate clinice clare ce indică diagnosticul precoce, dar a mai fost notată şi prezenţa disecţiei de aortă familială, fără simptomatologie de tulburare a ţesutului conjunctiv . Cauze rare de disecţie de aortă la copil pot include : traumatism, abuz de cocaină şi ridicarea de greutăţi[16].

Concluzia cazului prezentat este ca durerea toracică spontană este rară la copii, dar una din cauzele acestei dureri este reprezentată de disecţia de aortă.

Pentru sublinierea etiologiei durerii cardiace prezentăm al doilea caz aflat în evidenţa clinicii de pediatrie,al unui copil in varsta de 7 ani, acuzând dureri precordiala,tahicardie,episoade de paloare generalizata si dispnee in ortostatism.Din antecedentele patologice se remarca diagnosticarea la varsta de 2 ani a insuficientie mitrale, la 6 ani a insuficientei mitrale severe de origine congenitala prin cleft de valva posterioara si remaniere severa de panza valvulara,cu protezare valvulara mitrala cu proteza Sorin Bicarbon nr.25. La examenul clinic la internare s-a constatat submatitate la baza hemitoracelui stâng, m.v. diminuat la acest nivel;cardiac - clic metalic al protezei,infundat, zg. II dedublat, suflu holosistolic gr 2/6 cu maximum de intensitate în sp.III i.c. stg. ,dispnee moderată în clinostatism.Examenele paraclinice au ajutat la stabilirea diagnosticului pozitiv de :**1** .Pleuropericardită ;**2** .Insuficienţă tricuspidiană severă gr.III ; **3**.Insuficienţă cardiacă cls.II NYHA ;**4**.Valvă mitrală protezată cu refluare gr.I ;**5**.Bloc A-Vgr.I [10].

Concluzii:

1.Durerea de cauza cardiaca la copil nu trebuie neglijata sau tratata ca facand parte din cadrul infectiilor intercurente,ci necesita o abordare amanuntita,multiple investigatii si conduita terapeutica de specialitate.

2. Copiii nu sunt conştienţi, de obicei, de leziunile organelor interne, doar dacă acele organe cresc în dimensiuni cauzând presiune pe terminaţiile nervoase ce transmit senzaţia dureroasă la SNC. Astfel de căi sunt implicate în patologia inimii ,ficatului, plămânilor, intestinelor.

3.Etiologia durerii cardiace este din cea mai vasta,majoritatea afectiunilor fiind complexe,cu evolutie,complicatii grave si prognostic negativ in lipsa tratamentului.

4. Durerea de origine cardiaca se remite in urma tratarii medicamentoase sau chirurgicale a miocarditei,endocarditei,pericarditei,disectiei ,coarctatiei sau stenozei de aorta si a altor cauze. Important de retinut este faptul ca orice afectiune prezenta la copil este augmentata mult fata de forma existenta la adult.

Bibliografie:

1.Ostin C.Mungiu:"Algeziologie generala"2002
2.Bushnell,M.C.,Duncan,Gh.-"Exp.Brain.Res."78,415-418,1989
3.Sandu,L.-"Cum tratam durerea?",Ed.Teora,Buc.,1996
4.Pichard,E.-"Douleur et sains palliatifs",Paris,1995
5.Bisset GS III, Schwartz DC, Meyer RA, et al. Clinical spectrum and long-term follow-up of isolated mitral valve prolapse in 119 children. 1980
6. Mahle WT. A dangerous case of colic: anomalous left coronary artery presenting with paroxysms of irritability. Pediatr Emerg Care 1998;14:24–27.
7. Graneto JW, Turnbull TL, Marciniak SA. An unusual cause of chest pain in an adolescent presenting to the emergency departm;
8. Fishman M, Bruner A, Adger H Jr. Substance abuse among children and adolescents. 1997

9. Teien D, Finley JP. Idiopathic dilatation of the aorta with dissection in a family without Marfan syndrome. 1991

10.C.Iordache- "Malformaţii congenitale cardio-vasculare ale copilului"-Edit.Cutia Pandorei 2002;

SPASMOFILIA – CAUZĂ METABOLICĂ FRECVENTĂ A DURERILOR ABDOMINALE RECIDIVANTE LA COPIL ŞI ADOLESCENT - SPASMOPHILIA – A FREQUENT METHABOLIC CAUSE OF THE RECURRENT ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN AND TEENAGERS

Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Adriana Cosmescu, Ana Maria Slănină, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu, Mihaela Manole.

Disciplina Medicină de Familie – Copii
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi

Rezumat

Durerea abdominală reprezintă unul din cele mai frecvente simptome la copil şi adolescent.

Studiul retrospectiv efectuat pe un lot de 11000 copii şi adolescenţi în vârstă de 1 an – 18 ani consultaţi în cabinetele de pediatrie ale Ambulatorului de specialitate al Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi în perioada 2000-2005 a avut drept scop: stabilirea prevalenţei diagnosticului de „Dureri abdominale recidivante" din totalul consultaţiilor, stabilirea profilului etiologic al acestor cazuri precum şi stabilirea prevalenţei Spasmofiliei ca factor etiologic al durerilor abdominale recidivante de cauză metabolică.

„Durerile abdominale recidivante" au reprezentat 10% din totalul consultaţiilor dar numai la 15% din aceste cazuri s-a putut stabili cauza etiologică.

Cele mai frecvente cauze etiologice au fost: parazitozele intestinale 50 cazuri (30,3%), infecţiile tractului urinar 25 cazuri (15,15%), constipaţia 15 cazuri (9,1%), colitele 10 cazuri (6,1%), spasmofilia 25 cazuri (15,15%), afecţiunile gastroduodenale 8 cazuri (4,8%), afecţiuni ginecologice 9 cazuri (5,45%), acidocetoza diabetică 8 cazuri (4,8%), hipoglicemia 15 cazuri (9,1%).

Cele 25 cazuri de spasmofilie diagnosticate pe baza datelor clinice (hiperexcitabilitate neuromusculară) pe baza datelor biologice (calciu total, calciu ionic, magneziu) şi în unele cazuri prin EMG şi EKG au avut vârsta cuprinsă între 10-18 ani cu predominenţa sexului feminin (15 fete, 10 băieţi).

Aceste cazuri au primit tratament cu preparate ce conţin Ca+Mg im., fie preparate de calciu asociate cu vitamina D şi preparate ce conţin magneziu constatându-se remisia

semnelor clinice de spasmofilie, dispariţia durerilor abdominale şi normalizarea constantelor biologice.

Abstract

Recurrent abdominal pain represents one of the most frequent symptoms in children and teenagers.

The retrospective study performed on a group of 11000 children and teenagers aged 1 – 18 years of age examined in the pediatric setting of the „Sf. Spiridon" Hospital of Iaşi between 2000-2005 had the purpose to establish the prevalence of the „Recurrent Abdominal Pain" diagnosis from the total amount of consults, establishing the ethiology profile of these cases as well s establishing the prevalence of spasmophilia as an ethiology factor of recurrent abdominal pain of metabolic cause.

„Recurrent Abdominal Pain" represented 10% of total consults, only 15% revealing their true cause.

The most frequent ethiology has been represented by: parasitic disease - 50 cases (30,3%), urinary tract infections 25 cases (15,15%), constipation 15 cases (9,1%), colitis 10 cases (6,1%), spasmofilia 25 cases (15,15%), gastro-duodenal conditions 8 cases (4,8%), gynaecological conditions 9 cases (5,45%), diabetes keto-acidosis 8 cases (4,8%), hypoglycaemia 15 cases (9,1%).

The 25 cases of spasmofilie diagnosed on clinical data (neuromuscular hyperexcitability) and biological blood tests (total calcium, ionised calcium, magnesium) and, in some cases EMG and EKG were aged between 10-18 yrs. of age, with a predominance of female sex (15 girls, 10 boys).

These cases received Ca+Mg im or Ca supplements in association with vitamin D and Magnesium supplements; the clinical signs of spasmophilia disappeared, as well as the abdominal pain and the blood tests normalised.

DUREREA LA NOU-NĂSCUT

Maria Stamatin, Roxana Iliescu

Disciplina de Neonatologie, UMF 'Gr.T.Popa'Iaşi

Cuvinte cheie: durere, evaluare, analgezie, nou-născut.

Asociaţia Internaţională Pentru Studiul Durerii (IASP) defineşte durerea ca fiind *"o senzaţie şi o experienţă emoţională neplăcută asociată cu o leziune fizică actuală sau posibilă, sau descrisă în termenii unei asemenea leziuni"*. Nou-născuţii din unităţile de terapie intensivă sunt supuşi repetat la proceduri diagnostice şi terapeutice dureroase, ceea ce impune evaluarea sistematică şi combaterea durerii la această categorie de pacienţi a căror suferinţă nu este direct proporţională cu dimensiunile lor. Interpretarea durerii este subiectivă. Fiecare persoană işi construieşte o imagine proprie a durerii pe măsură ce este expus la stimuli. Există opinii care afirmă că exprimarea durerii la nou-născut nu se incadrează în definiţia IASP datorită lipsei de experienţă şi imposibilităţii de raportare la o experienţă anterioară (7,8). Incapacitatea de a comunica durerea contribuie la eşecul cadrelor medicale de a recunoaşte şi trata durerea la nou-născut, sugar şi copilul mic. Datorită faptului că nou-născuţii nu işi pot verbaliza suferinţa, depind in totalitate de puterea noastră de a le-o recunoaşte, evalua şi trata.

Concepţii clasice despre durerea nou-născutului:

1. Nou-născuţii nu simt durerea pentru că sistemul lor nervos este prea imatur;
2. Nou-născuţii simt durerea dar nu îşi pot aminti această experienţă;
3. Nou-născuţii îşi amintesc durerea, dar acest fapt nu îi afectează în nici un fel;
4. Nou-născuţii îşi amintesc experienţele dureroase şi acest lucru îi afectează negativ, dar nu putem să le asigurăm analgezie/anestezie locală sau generală în condiţii sigure pentru aceştia.

Studiile actuale afirmă:

1. Receptorii periferici, căile de transmitere nervoasă ca şi cortexul cerebral pot procesa durerea începând cu 20 săptămâni de gestaţie (Anand, 1993);
2. Cercetările şi experienţa clinică arată că nou-născuţii răspund prin modificări comportamentale de stress la acţiuni care s-au dovedit a fi dureroase în trecut;
3. Durerea netratată induce afectarea fizică şi poate creşte mortalitatea şi morbiditatea;
4. Analgezia, sedarea şi anestezia pot fi administrate în condiţii sigure pentru nou-născuţi în majoritatea circumstanţelor (2).

Particularităţi fiziologice ale durerii la nou-născut

Majoritatea cunoştinţelor legate de dezvoltarea neurologică la oameni sunt bazate pe studii efectuate pe şobolani. Dezvoltarea măduvei spinării începând cu 30 de săptămâni de gestaţie şi pâna în perioada neonatala precoce este comparabilă cu perioada perinatală la şobolani. Percepţia durerii este posibilă numai dacă există o cale funcţională incluzând un neuron senzitiv aferent celulelor din coarnele medulare posterioare, conexiuni interneuronale spinale şi conectarea la centrii nervoşi superiori. In modularea şi controlul durerii sunt implicate circuite inhibitorii locale spinale precum şi căi descendente inhibitorii. La şobolani nociceptorii polimodali cu fibre C care răspund la stimuli mecanici, termici şi chimici de intensitate mare sunt bine dezvoltaţi la naştere. Pe de altă parte, conexiunea dintre fibrele C şi celulele spinale din coarnele posterioare nu este completă/maturizată înainte de a doua săptămâna postnatală, ceea ce duce la un răspuns cu latenţă şi remanenţă mari la stimularea rădăcinilor dorsale. La nou-nascuţi există deasemenea o conectare slaba între fibrele nervoase aferente şi celulele spinale din coarnele posterioare, dar după o stimulare nocivă cum ar fi puncţia capilară a călcâiului aceştia experimentează o excitare dureroasă cu remanenţă mare. Numărul mare de receptori pentru substanţa P din coarnele posterioare spinale care diminuă garadat în primele două săptămâni de viaţa, alături de imaturitatea sistemelor de inhibiţie centrală sunt probabil răspunzătoare de această reacţie exagerată.

Reflexul flexor constituie o măsura destul de obiectivă a funcţiei nociceptive cerebrale. La adulţi reflexul flexor cutanat se corelează cu stimularea senzorială şi corespunde durerii percepute. Praguri similare de sensibilitate există şi la nou-născut, dar mult mai joase decât la adult. Mai mult, prematurii sub 30 săptămâni de gestaţie prezintă praguri şi mai scăzute ale nocicepţiei. Stimularea repetată a pielii conduce la sensibilizare cu generalizarea mişcarilor la toate membrele. Această hipersensibilitate cutanată poate fi combatută prin analgezie topică şi este probabil datorată sensibilizării nociceptorilor precum şi nivelului modificat de excitabilitate al celulelor centrale din coarnele posterioare spinale.

Astfel, în ciuda imaturităţii sistemului nervos conexiunile de baza ale căii de transmitere a durerii sunt funcţionale înainte de naştere iar la 30 de săptămâni de gestaţie fătul uman poate percepe stimularea dureroasă (5).

La naştere dispare protecţia intrauterină şi astfel durerea asigură un răspuns adaptativ al ţesuturilor la factorii nocivi şi situaţiilor ameninţătoare de viaţă la fel ca la adult. Cu alte cuvinte, durerea are rolul ei bine stabilit din punct de vedere biologic (Craig &Grunau, 1993).

Răspunsul fiziologic al nou-născuţilor la stimularea dureroasă este bine documentat în literatura de specialitate şi variază cu vârsta de gestaţie. Acesta se reflectă în modificări hormonale, metabolice şi cardiorespiratorii similare cu cele ale adultului, dar de durată şi intensitate variabilă faţă de acesta (Anand et al.1985, Anand 1986, Anand&Hickey 1987).

În ceea ce priveşte efectele lezării de durată a ţesuturilor, cum ar fi în cazul chirurgiei majore, fără o analgezie adecvată, s-a demonstrat că se declanşează o eliberare masivă de hormoni de stress, inclusiv catecolamine, corticosteroizi, hormoni de creştere şi glucagon care stimulează o cascadă de fenomene metabolice. Aceasta duce la distrugerea depozitelor de proteine, lipide şi carbohidraţi cu instalarea unui status catabolic care influenţează negativ vindecarea tisulară. Anand et al. (1987) demonstrează într-un studiu bine cunoscut că suprimarea preoperatorie a răspunsului la stress printr-o analgezie puternică scade incidenţa sepsisului, a acidozei metabolice şi în final a deceselor postoperatorii.

Creşterea numărului de unitaţi de terapie intensivă neonatală, studiile clinice tot mai aprofundate care demonstrează influenţa ambientală asupra dezvoltării sistemului nervos central precum şi dorinta de a trata etic acest fenomen, au condus la elaborarea multiplelor metode de evaluare şi tratament a durerii la nou-născut.

Răspunsul comportamental la durere include:

- Espresii faciale variate: încruntare, strângerea pleoapelor, adâncirea şanţului nazolabial, plăns, scăncet;
- Mişcări active în încercarea de a se retrage din faţa stimulului:

tremurături, flexie, retracţia membrului, mişcări de pedalare, arcuire;

- Comportament dezorganizat: hipotonie/atonie;
- Reflex flexor, reactivitate exagerată;
- Modificări ale ritmului somn-veghe:

a. Scăderea perioadelor de somn,
b. Modificări rapide ale stării de veghe,
c. Reducerea somnului paradoxal (REM).

Răspunsul fiziologic la durere:

- Variaţii ale frecvenţei cardiace şi ale tensiunii arteriale;
- Hipermetabolism cu necesar crescut de oxigen, ischemie miocardică;
- Reacţii catabolice prelungite ca şi complicaţii metabolice şi circulatorii postchirurgical în situaţiile în care anestezia este absentă sau inadecvată.(1, 3);
- Afectarea frecvenţei şi calităţii respiraţiilor;
- Reducerea volumului tidal şi a capacitaţii vitale pulmonare;
- Scăderea PaO2 şi PaCO2 măsurate transcutan, scăderea SaO2;
- Scăderea autoreglării cerebrovasculare cu creşterea presiunii intracraniene şi risc crescut de hemoragie intraventriculară;
- Transpiraţii palmare, paloare/roşeaţă, midriază.

Răspunsul neuroendocrin la durere:

- Eliberarea de: catecolamine, cortizol, endorfine, glucocorticoizi, glucagon;
- Modificări ale nivelelor plasmatice, urinare şi salivare de cortizol.

Răspunsul imediat la durere este diferit de la un nou-născut la altul. Astfel prematurii, comparativ cu nou-nascuţii la termen, sunt mai conştienţi de stimularea dureroasă. Un factor important de variabilitate a răspunsului la durere este statusul iniţial comportamental afişat anterior stimulării dureroase. Nu trebuie neglijată capacitatea nou-născutului de a răspunde la, şi convietui cu durerea; au fost identificate chiar comportamente menite să diminue durerea.

Stimulii nocivi repetitivi duc la răspunsuri exacerbate care pot continua şi după ce aceştia au încetat să mai acţioneze. Acest fenomen cunoscut sub numele 'wind-up'-amplificare, contribuie la dezvoltarea unui sindrom de suferinţă cronică. Astfel se consideră că prevenirea durerii este cea mai eficientă metoda de tratare a acesteia, pentru că odata instalat fenomenul de amplificare, dozele de analgezice necesare pot creşte pana la de zece ori odată cu creşterea riscului de apariţie a efectelor nedorite (depresie respiratorie, hipotensiune arterială, etc.).

Pe termen lung, durerea are deasemenea un ecou nefavorabil, fiind posibile:

- ❖ Alterări ale neuroanatomiei cerebrale;
- ❖ Alterarea/evitarea răspunsului la stimuli;
- ❖ Întârzieri în dezvoltare, handicap al SNC;
- ❖ Tulburări emoţionale (1).

Evaluarea durerii la nou-născut este complicată de incapacitatea acestora de a verbaliza durerea. Există o mare varietate de instrumente de evaluare a durerii la nou-născut bazate pe diferiţi indicatori contextuali (vârsta de gestaţie, statusul somn/veghe), răspunsul comportamental, răspunsul fiziologic sau combinaţii ale acestora (PIPP-Premature Infant Pain Profile, NFCS-Neonatal Facial Coding Scale, NIPS-Neonatal Infant Pain Scale, Scorul CRIES, N-PASS).

Datorită greutăţilor de comunicare între nou-născut şi adulţii din jurul său, este necesară diferenţierea dintre durere şi agitaţie, pentru că fiecare dintre ele trebuie abordată şi tratată separat. Diagnosticul diferenţial al durerii cu agitaţia se face prin evaluarea nou-născutului după ce a fost crescut suportul respirator şi au fost căutate, identificate şi tratate sursele de durere; dacă semnele clinice/paraclinice persistă, se reduc la minim stimulii ambientali şi în cazul în care, după toate aceste manevre nu se obține calmarea nou-născutului, se administreaza sedative.

Managementul durerii la nou-născut

Scopul îl constituie minimalizarea durerii (intensitate, durata), precum şi asistarea nou-născutului în încercarea sa de a face față acesteia. Un scor foarte frecvent utilizat în unitățile de TINN este scorul NIPS care evaluează modificările comportamentale şi două variabile fiziologice; astfel nou-născuților li se atribuie un scor de la 1 la 10 după o examinare făcută de medici împreuna cu asistentele implicate în îngrijirea şi supravegherea nou-născutului în funcție de care se decide abordarea terapeutică şi se evaluează eficiența terapiei.

Pentru a scădea cât mai mult expunerea nou-născutului la medicația antialgică şi sedativă dar şi pentru a creşte eficiența acesteia, practica medicala a dus la elaborarea unor **strategii de prevenire şi minimalizare a durerii la nou-născut** (1):

- Efectuarea de cât mai multe teste dintr-o singură probă de sânge pentru a reduce numărul puncțiilor venoase;
- Utilizarea de câte ori este posibil a cateterelor venoase şi arteriale percutane, precum şi a celor ombilicale;
- Evitarea monitorizării invazive ori de câte ori este posibil;
- Selectarea şi folosirea personalului cel mai competent pentru efectuarea procedurilor invazive;
- Folosirea unei cantități minime de material de fixare şi îndepărtarea acestuia cu blandețe;
- Asigurarea unei premedicații antialgice atunci când se efectuează proceduri ştiute a fi dureroase;
- Folosirea unui echipament adecvat nou-născuților (acele cele mai mici, lansetă automată pentru puncția calcâiului, etc.).

Tehnici non-farmacologice de combatere a durerii la nou-născut (1)

- Asigurarea măsurilor de comfort cunoscute la nou-născut (infaşare, poziție fetală, 'construirea unui cuib', etc.);
- Manevrare cât mai blândă;
- Asigurarea unor perioade de odihnă înainte şi în timpul efectuării unor proceduri dureroase;
- Reducerea stimulilor ambientali (sonori, luminoşi, etc.);
- Oferirea de suzete care pot fi înmuiate în sucroză, supt non-nutritiv;
- Stimulare tactila controlaterală, liniştire verbală pe un ton blând;
- Rularea de sunete intrauterine înregistrate.

Terapia farmacologică a durerii presupune administrarea atăt de medicație antialgică specifică cât şi potențarea cu sedative şi antiinflamatorii atunci când este nevoie. Medicația antialgică principală o constituie opioizii, dar există şi alte substanțe şi tehnici care pot fi folosite în managementul durerii. Administrarea de antialgice trebuie să țină seama de variațiile mari în absorbția, metabolismul, distribuția şi clearance-ul medicamentelor la nou-născut față de copilul mare şi adult. Astfel, nou-născutul are: a) aciditate gastrică alterată datorită fluidelor amniotice alcaline, mucoasei gastrice imature şi consumului de lapte alcalin, b) un timp de golire gastrică prelungit precum şi c) o capacitate scăzută a proteinelor de legare, d) un volum mai mare de distribuție prin procentul crescut de apă corporală, e) un metabolism scăzut al medicamentelor printr-un sistem enzimatic hepatic imatur şi f) un clearance scăzut prin imaturitate renală. Toate acestea duc la absorbția gastrică accentuată a unor medicamente, nivele crescute de opioizi liberi, necesar uneori crescut al dozelor de atac în terapia cu blocante neuromusculare şi anestezice locale precum şi la efecte prelungite în special al opioizilor.

Terapia sistemică:

1. Morfina: analgezic şi sedativ uşor folosit pentru analgezie dar şi pentru sevrajul la opioide. Doza uzuală este de 0,05-0,2mg/kg la 2-4ore iv., im., si sc.
2. Fentanyl: folosit pentru analgezie, anestezie şi sedare în funcție de doza administrată – pentru analgezie /sedare se administrează 1-2mcg/kg la 4 ore lent iv. sau subcutan sau în infuzie continuă 2mcg/kg/ora iar pentru anestezie se administrează 10-50mcg/kg lent iv. în 2-10 minute pentru a se evita contractura musculară;
3. Meperidina: nu se recomandă la nou-născut;
4. Metadona: se poate folosi pentru combaterea durerii postoperatorii dar nu a demonstrat calități superioare fentanylului sau morfinei;
5. Medicația sedativă adjuvantă (diazepam, midazolam, chloral hydrate) este utilă pentru obținerea sedării atunci când durerea este eficient combatută. Sedarea fără asigurarea anterioară a analgeziei nu face decat să mascheze răspunsul nou-născutului la durere fără a-i asigura acestuia comfortul dorit;
6. Acetaminofen: analgezic moderat şi antipiretic în doza de 15mg/kg/doza la 6-8 ore fără a depăşi o doză zilnică totală de 75mg/kg; se poate administra atât oral cât şi intrarectal;
7. Antiinflamatorii nesteroidiene(AINS): ca şi acetaminofenul sunt analgetice uşoare, au o eficiență mai mare când sunt administrate regulat şi asigură o potențare a narcoticelor. Deasemenea prin reducerea inflamației reduc riscul de scădere a pragului de receptivitate a nociceptorilor periferici.

Terapia regională/locală

O alternativă la medicația sistemică o constituie tehnicile de analgezie/anestezie regionale şi locale. Acestea pot oferi o analgezie bună fără folosirea unor cantități mari de opioizi. Blocarea epidurală se poate face la nivel toracic, lombar, caudal şi trebuie efectuată de anestezişti pediatri cu experiență pentru a evita cât mai mult complicațiile (imposibilitatea accesării spațiului, blocare incompletă pe durată inadecvată, lezarea nervilor, etc.).

Anestezia locala cu EMLA este utilă pentru puncțiile lombare şi venoase dar nu oferă confort în cazul puncționării călcâiului.

Supradozarea anestezicelor locale poate şi ea duce la efecte nedorite cum ar fi convulsii, tahicardie ventriculară, bradicardie, colaps cardiovascular, depresie respiratorie, motiv pentru care analgezia/anestezia locală trebuie monitorizată la fel de atent ca şi cea generală fără a subestima complicațiile.

Combaterea durerii neonatale poate constitui un scop în sine in absența altor beneficii sau efecte adverse. Dacă opioizii sunt siguri şi eficienți, cu un ecou favorabil în prognosticul pe termen mediu şi lung, poate fi considerată etică practica tolerarii unor efecte secundare imediate (pareză intestinală, prelungirea perioadei de ventilație, etc.) pentru minimalizarea durerii nou-născutului.(Ambalavan, 1998).

Experiența proprie

În secția de Terapie Intensivă Neonatală a Maternității 'Cuza Voda' pentru sedare se utiliza inițial numai midazolam în bolus la 4-6h sau în perfuzie continuă cu efecte secundare observate de tipul hipotensiune arterială, bradicardie şi depresie respiratorie. De aproximativ şase luni am introdus analgezia cu fentanyl în doză de 1-2 mcg/kg la 4h cu efecte net superioare sedării simple cu midazolam mai ales la cei cu hipertensiune pulmonară persistentă şi la cei supuşi laserterapiei pentru retinopatia prematurului.

Bibliografie selectivă

1. Halpern, B. Alleyne Claudia. Neonatal pain management *Perinatal Advisory Council www.paclac.org*

TERAPIA DURERII PERIOPERATORII LA COPIL

V Munteanu[1], GS Aprodu[2], N Andrioaie[1]

[1] Secția A.T.I.
[2] Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică
Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
U.M.F. "Gr.T.Popa" Iaşi

Durerea este experiența cea mai traumatizantă pe care copiii o trăiesc în serviciile de anestezie şi terapie intensivă, având implicații psihologice ulterioare.

Principii

- Realizata de o echipa- PAIN TEAM (anestezist, sora cu specializare în terapia durerii şi psiholog)
- Se adreseaza tipului de durere: nociceptivă(cea mai frecventă in cadrul chirurgiei) sau neuropatică (secundară leziunilor directe nervoase sau inflamației : amputații - PHANTOM LIMB PAIN, chimioterapie cu vincristină)
- Implica o analgezie multimodală si preemptivă
- Este esentiala individualizarea planului terapeutic(vârsta, tipul afecțiunii chirurgicale, amploarea intervenției, patologie asociată)
- Presupune evaluarea periodică a calității analgeziei
- Se bazeaza pe utilizarea tehnicilor de coanalgezie ce folosesc 4 clase mari de droguri (pentru durerea nociceptivă): opioide, anestezice locale, antiinflamatorii nesteroidiene şi acetaminofen (paracetamol)
- Este indispensabila continuarea terapiei atât cât este nevoie, eventual şi după externarea pacientului

Atitudine in preoperator

- Diminuarea stresului psiho emoțional (evitarea injecțiilor intramusculare, accesul părinților în sala de preanestezie, administrarea de anxiolitice în preanestezie, cel mai des fiind utilizat **Midazolam** 0,1 mg/kgc iv 0,3-0,4mg/kgc intrarectal0,5mg/kgc po
- Administrarea de **acetaminofen (paracetamol)** 40 mg/kgc intrarectal (< 6 ani vârstă)
- Administrare de **diclofenac** 1mg/kgc intrarectal (>6 ani)

Acetaminofen (paracetamol)

- Acțiune centrală
- Inhibă sinteza prostaglandinelor în hipotalamus
- Reduce hiperalgezia mediată de substanța P
- Reduce sinteza de oxid nitric implicat în hiperalgezia spinală indusă de substanța P sau N metil D aspartat

- Foarte bună biodisponibilitate în toate formele de administrare
- Necesită o concentrație plasmatică de 25mcg/ml pt efect analgetic
- Peak-ul analgetic la 1-2 ore de la administrare (chiar şi după administrarea iv)
- Doza de încărcare mare 40-50mg/kgc, urmată de 15mg/kgc la 6-8 ore, cu doza maximă de 90- 100 mg/kgc/zi
- Poate fi administrat la toate vârstele, inclusiv la nou născuți
- Metabolizare hepatică
- Supradozarea duce la necroză hepatică acută

Atitudine intraoperatorie

- Analgezia asigurată prin tehnicile de anestezie:

1. generală (anestezia balansată) cu suport analgetic opiaceu-**fentanyl**
2. loco-regională (infiltrarea plăgii operatorii, rahianestezia, blocul caudal, anestezia peridurală, blocul Bier, anestezii plexale) – suport analgetic dat de anestezice locale de tip amidă (lidocaină, **bupivacaină**, ropivacaină)
3. anestezia combinată: generală balansată cu tehnici de loco regională

ATITUDINEA POSTOPERATORIE

- **Atitudine multimodală** combinând următoarele clase de droguri, funcție de intensitatea durerii, pe baza unui protocol.

Opiacee

Necesită monitorizarea continuă a frecvenței respiratorii şi a SaO_2

- **Morphină**
  - infuzie continuă 0,02 mg/kgc/h
  - bolus 0,05mg/kgc la 2-4 h
- **Fentanyl**
  - infuzie continuă 1-2 mcg/kgc/h (în serviciul nostru la bolnavii ventilați mecanic)
  - bolus 1 mcg/kgc la 2-4 ore

Pentru morfină şi fentanyl există dispozitive PCA.

- control mult mai eficient al durerii
- scade frecvența complicațiilor (detresa respiratorie)
- scade cantitatea totală de opiaceu

- **Tramadol**
  - infuzie continuă 4-6mg/kgc/zi
  - bolus 1mg/kgc (nu deprimă respirația, este emetizant)
  - inclusiv la nou-născuți neventilați mecanic

- **Petidina**
  - tahicardizantă, efect atropin-like, mare eliberatoare de histamină
  - efect proconvulsivant prin unul dintre metaboliți
  - numai pt combaterea frisonului 0,25-0,5 mg/kgc

Paracetamol

- 15mg/kgc la 6 ore po sau intrarectal

Antiinflamatoriile nesteroidiene

Acționează prin inhibarea sintezei prostanglandinelor

Contraindicate: sub vârsta de 1 an, astm bronşic, atopii severe, ulceraţii digestive, tulburări de coagulare, disfuncţii renale severe, disfuncţii hepatice

- **Diclofenac** 1mg/kgc la 8 ore, intrarectal
- **Ibuprofen** 10mg/kgc la 6 ore
- poate determina anemie hemolitică şi leucopenie severă, cu administrare po

- **Ketorolac** (TORADOL) - 0,5 mg/kgc la 6 ore iv
- **Parecoxib** (DYNASTAT)
- inhibitor de cyclooxigenază 2 cu administrare iv
- indicat la copii peste 16 ani 40mg bolus apoi 20 mg la 8 ore

Anestezicele locale

Acţionează prin blocarea reversibilă a conducerii nervoase, determinând bloc senzorial, motor şi simpatic

- **Emla** (prilocaină + lidocaină)
- anestezie de suprafaţă dacă se aplică cu 45 min inainte de o procedură dureroasă
- poate determina methemoglobinemie la nn
- **Bupivacaina**
- doza maxima 2,5mg/kgc/zi sau un nivel seric de 4mcg/ml
- **!! ATENŢIE administrarea iv determină stop cardiac**
- se utilizează în epidurală, blocuri plexale
- analgezie de lungă durată 2-4 ore
- în asociere cu fentanyl 1mcg/ml sau clonidină
- bolus la 4 ore, infuzie continuă 0,3-0,4 mg/kgc/h (risc de supradozare), PCEA
- **LEVOBUPIVACAINA si ROPIVACAINA**
- efecte toxice minime

Evaluarea durerii

- Necesară ca feed-back pentrut ajustarea terapiei pe baza unui protocol
- La doua ore în prima zi apoi la 4 ore în următoarele zile
- De preferat - **self report**

1. posibil la copilul peste 4 ani
2. 4-8 ani-Whaley, Wong -*face rating scale*
3. peste 8 ani-*numerical rating scale*

- La nou născut, sugar şi copilul sub 4 ani - *scala comportamentală (FLACC SCALE)*

Durerea la nou născut

- GLUCOZA 12-24%
- acţionează prin intermediul opioidelor endogene eliberate ca urmare unui efect orogustativ stimulat de gustul dulce (BLASS AND WATT, 1999)
- efectul este reversat de naloxă
- doza: 2ml po înainte de o procedură dureroasă

Durerea neuropatică

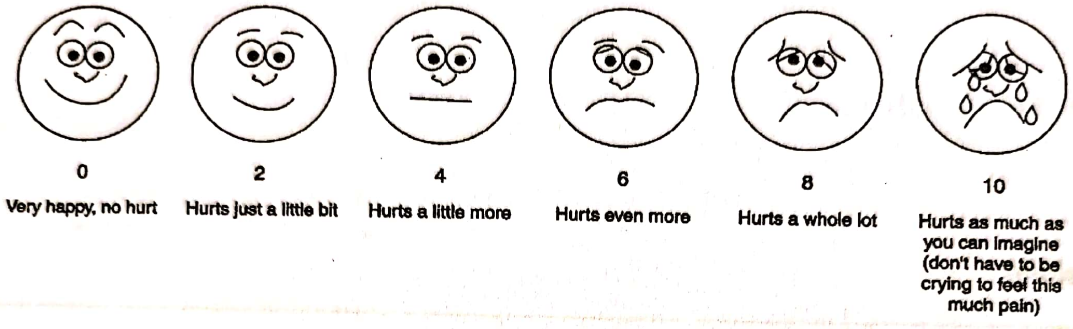
- **Phantom-limb syndrome**
- Gabapentin (Neurontin): 5 mg/kgc/zi

- Amitriptylină (Elavil): 0,2 mg/kgc

Flacc scale

Categories	Scoring		
	0	1	2
Face	No particular expression or smile	Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested	Frequent to constant quivering chin, clenched jaw
Legs	Normal position or relaxed	Uneasy, restless, tense	Kicking or legs drawn up
Activity	Lying quietly, normal position, moves easily	Squirming, shifting back and forth, tense	Arched, rigid or jerking
Cry	No cry (awake or asleep)	Moans or whimpers; occasional complaint	Crying steadily, screams or sobs, frequent complaints
Consolability	Content, relaxed	Reassured by occasional touching, hugging or being talked to distractible	Difficult to console or comfort
Each of the five categories (F) Face; (L) Legs; (A) Activity; (C) Cry; (C) Consolability is scored from 0-2, resulting in a total score range of 0 to 10.			

Pain Faces Scale


0
Very happy, no hurt
2
Hurts just a little bit
4
Hurts a little more
6
Hurts even more
8
Hurts a whole lot
10
Hurts as much as you can imagine (don't have to be crying to feel this much pain)

Algeziologie

STUDIUL INFLUENŢEI UNOR COANALGETICE ASUPRA EFECTULUI ANTINOCICEPTIV AL TRAMADOLULUI ÎN TESTUL PLĂCII ÎNCĂLZITE

Marioara Monea, Sorina Cucuiet, Gh.Feszt, Cristina Zlatea

Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Medicină,
Universitatea de Medicină şi Farmacie Tg.Mureş

Rezumat

În tratamentul durerii se folosesc frecvent în asociere cu analgezicele tradiţionale aşa numitele "coanalgetice" sau analgezice adjuvante. Tramadolul, un opioid sintetic atipic, are multiple avantaje (deprimare redusă a respiraţiei, potenţial mic de instalare a dependenţei majore), dar cel mai important dezavantaj este eficacitatea moderată, care ar putea fi remediată prin asocieri sinergice, ca şi în cazul altor analgezice opioide, cu diferite coanalgetice.

În experienţe pe şoareci albi folosind testul plăcii încălzite (la 53 °C) am cercetat influenţarea efectului antinociceptiv al tramadolului de către ketamină şi 2 benzodiazepine (diazepam şi clonazepam), care fac parte din categoria coanalgeticelor.

Ketamina (0,25 şi 0,5 mg/kgc), clonazepamul (1 şi 2 mg/kgc), diazepamul (0,125 şi 0,5 mg/kgc) au intensificat în măsură semnificativă numai efectul antialgic al dozelor mici de tramadol. Numai diazepamul 0,25 mg/kgc a crescut efectul tramadolului în toate dozele utilizate (20, 40, 60, 80 mg/kgc).

Existenţa sinergismului între ketamină şi dozele mici de tramadol pare interesantă din punct de vedere practic, sugerând posibilitatea utilizării unei astfel de combinaţii, de exemplu în cadrul analgeziei intraoperatorii. Asocierea unor benzodiazepine şi tramadol poate fi favorabilă pentru practică numai în cazul utilizării lor în doze adecvate, fiind justificată prin potenţialul redus al tramadolului de a deprima centrul respirator.

Abstract

In the management of pain are frequently used, in association with traditional analgesics, adjuvant analgesics or so called "coanalgetics", a heterogeneous group of drugs with analgesic properties. Tramadol, an atypical synthetic opioid has many benefits, like reduced respiratory depression and little abuse potential, but its great

desavantage is a medium efficacy, wich could be improved in association with coanalgetics.
We studied on albino mice using the hot plate test (53 °C) the influence of ketamine and two benzodiazepines, drugs wich belong to the "coanalgetics", on the antinociceptive effect of tramadol.
Ketamine (0,25 and 0,5 mg/kgc), clonazepam (0,1 and 0,2 mg/kgc) and diazepam (0,125 and 0,5 mg/kgc) intensified only the analgesic effect of small doses of tramadol. Only diazepam 0,25 mg/kgc increased the antinociceptive effect of all tramadol doses (20, 40, 60, 80 mg/kgc).
The combination of small doses of tramadol and ketamine could be used in the practice, like intraoperative analgesia and the association of tramadol with this 2 benzodiazepines is usefull only in a proper regime of doses and is justified because of little respiratory depression of tramadol.

INFLUENȚA ANALGEZICELOR ŞI ANESTEZICELOR ÎN PROCESUL DE DEZVOLTARE EMBRIO-FETALĂ ŞI A NOU-NĂSCUTULUI

[1]Scutariu M.D., [1]Ciupilan Corina, [2]Scutariu Mihaela Monica

[1] Departamentul de Anatomie şi Fiziologie, Facultatea de Farmacie
[2] Disciplina Semiologie Stomatologică, Facultatea de Medicină Dentară
U.M.F. "Gr.T.Popa" Iaşi

Abstract
Teratology, the science that studies the causes of the alteration in the morphology and function of some organs, systems or apparatuses, during the embrio-fetal development, analyses some teratogenic factors including genetic or environmental (peristatic) factors. Some anesthetic and analgesic drugs, some of the many chemical factors, can influence the evolution of the pregnancy outcome, both prenatally and postnatally, through breastfeeding, so we should evaluate the use drugs proved teratogenic. Our study is an analysis of the most common analgesic and anesthetic drugs and it shows the effects of these drugs during pregnancy and breastfeeding.

Keywords: ontogenesis, analgesics, anesthetics, teratogeny.

Scopul lucrării

Stabilirea unei corelații între utilizarea unor medicamente şi posibilele efecte nocive ale acestora asupra dezvoltării produsului de concepție, coroborat cu perioadele de dezvoltare embrio-fetală, este un proces anevoios, costisitor, dar extrem de util pentru sănătatea viitoarelor generații.

Analgezicele şi anestezicele, pot influența atât dezvoltarea prenatală cât şi postnatală a copilului. De aceea cunoaşterea acestor etape de dezvoltare, dar şi a efectelor nocive a analgezicelor şi anestezicelor, sunt esențiale pentru o administrare corectă a medicației femeilor în perioada de sarcină şi alăptare.

Dezvoltarea embrio-fetală la om

Dezvoltarea intrauterină, de la stadiul de zigot la cel de făt la termen (ontogeneză), este un proces complex, sintetic cuprinzând două etape sincrone, dar distincte, de dezvoltare: - creşterea (proces de acumulări cantitative) şi - maturația (proces calitativ de modificări morfofuncţionale). În funcţie de evoluţia produsului de concepţie se pot distinge următoarele perioade: - perioada embrionară (între 0 - 8 săptămâni), caracterizată prin creştere, diferenţiere celulară şi organizare tisulară, cu edificarea incipientă a unor organe spre sfârşitul perioadei, datorită unei activităţi metabolice intense cu sinteză crescută de proteine, sub influenţa unor factori atât genetici inductori şi de organizare celulară, dar şi divini, indubitabil; - perioada fetală (între 8 săptămâni - naştere), de continuare a evoluţiei organogenezei, de creştere şi maturare a diferitelor aparate şi sisteme.

Deşi organogeneza sub aspect morfologic se desfăşoară relativ repede, maturarea funcţională continuă pe tot parcursul gestaţiei. Postnatal, până spre adolescenţă, multe organe, aparate şi sisteme îşi definitivează funcţional structurile, ajungând la maturitate cvazitotală.

Dezvoltarea produsului de concepţie este influenţată de factori: - *intrinseci* (ereditari, sau endogeni) şi - *extrinseci* (de mediu ambiant, sau exogeni), printre care şi factorii chimici (consumul de medicamente, droguri, alcool, tutun, etc.). În literatura de specialitate, malformaţiile cele mai des menţionate sunt cele care afectează: aparatele cardiovascular, digestiv, locomotor, urogenital, pielea, organele de simţ, coloana, toracele, extremitatea cefalică, etc.

Analgezia şi anestezia

Durerea reprezintă cel mai obişnuit simptom ce însoţeşte patologia umană, manifestându-se în peste 10.000 boli. O parte din acestea pot fi prezente şi la femeia gravidă.

Din numărul de aproape 500 de substanţe chimice cu acţiune teratogenă, medicaţia anestezică şi analgezică are un loc aparte. Aceste medicamente prezintă potenţial teratogen mai ales în primele trei luni de sarcină, prin acţiunea lor ca substituienţi metabolici, imunologic, sau prin alte mecanisme, putând să inducă nenumărate anomalii sau malformaţii congenitale (Ranga, 1990).

Analgezicele folosite curent pentru atenuarea durerii, prin modificarea pragului senzaţiilor dureroase sau prin creşterea toleranţei la durere, pot fi: - **antipiretice**, contra febrei, a durerii, sau a fenomenelor inflamatorii, sau - **narcotice**, cu efect sedativ, ce pot genera farmacodependenţă.

Putem vorbi de trei cazuri în care administrarea de medicamente în general, analgezice şi anestezice în particular, poate afecta produsul de concepţie: - medicamente utilizate de mamă pentru atenuarea durerii din diferite boli manifeste în perioada de gestaţie, sau după manevre chirurgicale suferite în această perioadă (tratamente dentare, etc.); - medicamente utilizate în perioada travaliului (naşterii); - medicamente utilizate în perioada de lactaţie cu transmitere la nou-născut prin alăptare.

Pentru a veni în sprijinul medicilor în ceea ce priveşte decizia de utilizare sau nu a unui medicament, FDA (Food and Drug Administration) a stabilit, în anul 1979, 5 categorii de medicamente în funcţie de efectul potenţial benefic, sau cu risc asupra gravidei sau fetusului: - ***Categoria A*** – absenţa riscului în sarcină; - ***Categoria B*** – pe animale demonstrată existenţa riscului, dar neconfirmat pe oameni; - ***Categoria C*** – riscul fetal nu poate fi exclus la animale, în timp ce la oameni studiile lipsesc, iar beneficiile potenţiale pot justifica riscul; - ***Categoria D*** –riscul pentru făt dovedit, medicamentele putând fi folosite în cazul afecţiunilor severe, atunci când beneficiile pot depăşi riscurile potenţiale; - ***Categoria X*** – medicamente contraindicate în sarcină, cu evidenţă pozitivă a anomaliilor fetale.

Dintre medicamentele cu componente analgezice şi anestezice menţionăm (***, 2005):
Aspirina (acidul acetilsalicilic) – este cel mai cunoscut medicament utilizat, care ar cauza malformaţii, cum ar fi despicăturile palatine sau bolile congenitale ale inimii.

Aspirina traversează placenta şi poate cauza defecte de naştere la animale, dar rar au fost cazuri întâlnite la om (*, 2001). Într-un studiu elaborat de Kozer şi colab. (2003), se arată că tratamentul cu aspirină aplicat mamelor cu risc moderat sau crescut a sarcinii, reduce numărul de naşteri înainte de termen. Sasidharan şi colab. (2001) consideră că tratamentul antenatal cu aspirină în doze reduse prezintă un risc în apariţia hipertensiunii, a întârzierii creşterii intrauterine şi a naşterii înainte de termen. Aspirina o găsim conţinută într-o multitudine de medicamente cum ar fi: Algomin, Antinevralgic, Aspaco EEL(R), Aspirin, Neocopirin, Rompirin Plus, etc.

Clorfeniramin (Chlorphenaminum) – este utilizat în special în medicaţia rinitelor alergice.

Mazzotta şi colab. (1999) au efectuat un studiu privind riscul tratamentului rinitei alergice cu clorfeniramin la femeilor însărcinate şi au ajuns la concluzia că tratamentul nu prezintă risc pentru produsul de concepţie. Clorfeniramin intră în componenţa produsului Algomin, menţionat în MedEx ca analgezic antipiretic.

Codeina (Codeinum) – este un analgezic antipiretic NSAID şi face parte din Categoria C de risc (FDA). Într-un studiu preliminar Cook şi colaboratorii (2004) asociază apariţia neuroblastomului la produsul de concepţie cu utilizarea codeinei în perioada sarcinii şi alăptării. Khan şi Chang (1997) asociază administrarea de codeină în ultima perioadă de sarcină cu apariţia sindromului de abstinenţă neonatala (NAS). Este întâlnită în produse cum sunt: Aspaco EEL(R), Calma Forte, Calmant Forte, Codamin, etc.

Diclofenacul (Diclofenacum) – este un medicament analgezic, antiinflamator nesteroidian (NSAID). Zenker şi colab. (1998) atrag atenţia asupra hipertensiunii pulmonare severe a nou-născutului, cauzată de închiderea prematură a ductului arterial în urma unui tratament cu diclofenac urmat de mamă timp de 5 zile cu 2 saptămâni înainte de naştere. A mai fost menţionat ocazional în relaţie cu complicaţii cardio-pulmonare, gastrointestinale, cerebrale sau renale ale fătului sau nou-născutului. Diclofenacul este conţinut în Aceclofen în asociere cu paracetamolul.

Fenobarbitalul – curent folosit ca medicament antiepileptic, utilizat la femeia gravidă are un crescut efect teratogen (Holmes, 2004). Literatura de specialitate este generoasă în exemple privind efectul tratamentului cu medicamente antiepileptice, în special fenobarbital, asupra produsului de concepţie (malformaţii cardiace, dismorfii faciale, anomalii gastrointestinale, hipoplazia degetelor, întârzieri de creştere, etc.) (Meischenguiser şi colab., 2004; Holmes şi colab., 2001). Fenobarbitalul intră în componenţa analgezicului antipiretic Calmant Forte alături de paracetamol, cafeină, fosfat de codeină.

Lidocaina – utilizată în tratamentul aritmiilor maternale sau fetale este considerată relativ sigură din punct de vedere al riscului (Joglar, 1999). Totuşi administrarea medicaţiei pentru aritmie nu poate fi considerată perfect sigură, şi pe cât este posibil este recomandată evitarea tratamentului în primul trimestru de sarcină. Lidocaina intră în componenţa anestezicelor: Cathejell cu Lidocaina, Orofar, Otis-T, Xilină cu adrenalină, etc.

Paracetamolul (Acetaminophenul) – face parte din medicamentele de categorie A (FDA); utilizat în doze mici nu este considerat un medicament cu efect malformativ. În asociere cu pseudoefedrina creşte însă riscul de a produce defecte severe de închidere a peretelui abdominal la nou-născut (**, 2004). Se găseşte în medicamentele: Aceclofen, Antinevralgic, Aspaco, Calma Forte, Calmant Forte, Codamin P, Coldrex, Daleron, Panadol, Sanador, Saridon, Solpadeine, etc.

Cum rolul acestui studiu nu este de a analiza toate medicamentele utilizate în terapia femeilor în perioadele de sarcină şi alăptare, ci de a evidenţia importanţa cunoaşterii de către medic a medicamentelor cu risc matern şi fetal, considerăm că cele descrise sunt edificatoare.

Concluzii

1. În analgezia şi anestezia ce însoţesc naşterea, este necesară utilizarea cu prudenţă a diverselor medicamente, cu alegerea celor mai puţin nocive pentru mamă şi făt.
2. Alăptarea la sân prezintă numeroase avantaje pentru copilul mic. Multe situaţii în timpul perioadei de alăptare cer ca mama să urmeze un tratament medicamentos. Alăptarea trebuie întreruptă numai în cazul în care tratamentul este riscant pentru copilul alăptat. Decizia privind medicaţia pe timpul alăptării trebuie să fie luată după o informare precisă, adusă la zi cu privire la medicamentele prescrise.
3. Consultul obligatoriu al unui medic obstetrician-ginecolog, în cazul necesităţii administrării unor medicamente anestezice, sau analgezice, la gravide sau lehuze.

Bibliografie selectivă

1. * – *CE PRN – A Pharmacy Continuing Education Program,* Drugs in Pregnancy & Lactation. Part II, May 2001
2. ** – *Gastroschisis and pseudoephedrine during pregnancy,* Prescrire Int., 2004, 13(72): 141-143
3. *** – *MedEx : medicamente explicate,* Editura MedicArt, 2005
4. Cook MN, Olshan AF, Guess HA, et.al. – *Maternal medication use and neuroblastoma in offspring,* Am. J. Epidemiol., 2004, 159(8): 721-31
5. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA ş.a. – *The teratogenity of anticonvulsivant drugs,* N. Engl. J. Med., 2001, 344 (15): 1132-8
6. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E – *The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience,* Arch Neurol., 2004, 61(5): 673-8
7. Joglar JA, Page RL – *Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations,* Drug Saf., 1999, 20(1): 85-94
8. Khan K, Chang J – *Neonatal abstinence syndrome due to codeine,* Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed., 1997, 76(1): F59-60
9. Kozer E., Costei AM, Boskovic R., Nulman I, Nikfar S., Horen G. – *Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis,* Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol., 2003, 68(1): 70-84
10. Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. – *Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations,* Drug Saf., 1999, 20(4): 361-75
11. Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM – *Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina,* Epilepsy Behav., 2004, 5(2): 163-7
12. Ranga V. – *Tratat de anatomia omului. Vol.1. P.I,* Editura Medicală, Bucureşti, 1990
13. Rusu,Valeriu – *Dicţionar medical,* Editura Medicală, Bucureşti, 2004
14. Sasidharan CK, Kutty PM, Ajithkumar Sajith N – *Fetal intracranial hemorrage due to antenatal low dose aspirin intake,* Indian J. Pediatr., 2001, 68(11): 1071-1072
15. Zenker M., Klinge J., Kruger C., Singer H., Scharf J. – *Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ducts arterious following maternal treatment with diclofenac : a case report,* J. Perinat. Med., 1998, 26(3): 231-234.

FACTORI MEDICAMENTOŞI CE POT INFLUENŢA DEZVOLTAREA VISCEROCRANIULUI

Ciupilan Corina, Scutariu M.D.

Disciplina de Anatomie şi Fiziologie, Facultatea de Farmacie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi

Abstract:
During pregnancy, mostly in the embryonic period and at the beginning of the fetal period, some of the teratogenic factors that may influence the offspring are drugs that alter the coalescence process of the facial bud and result in viscerocranium malformations. The knowledge of these potentially teratogenic drugs is essential for any doctor, especially obstetricians, gynecologists and other specialties as well.

Keywords: orofacial malformation, teratogenesis, viscerocranium

Scopul lucrării

Este de la sine înţeleasă atenţia cu care a fost studiată problema apariţiei anomaliilor congenitale în lumea medicală, date fiind implicaţiile acestora atât pentru mamă şi copilul nou-născut, cât şi din punct de vedere social şi medical. Cunoaşterea agenţilor teratogeni, conferă avantajul prevenirii câtorva anomalii congenitale, în cazul în care femeile sunt avizate asupra efectului pe care aceşti agenţi îl au asupra produsului de concepţie.

Medicaţia femeii în perioada de sarcină poate constitui un factor teratogen, în cazul în care aceasta este prescrisă fără a ţine cont de perioada critică de dezvoltare intrauterină, de dozajul medicamentului, precum şi de contraindicaţiile în sarcină ale medicamentului respectiv.

Lucrarea de faţă prezintă o sinteză a unor medicamente cu efect teratogen asupra viscerocraniului.

Dezvoltarea embriologică a viscerocraniului – date sumare

Începutul formării craniului are loc aproape sincron cu evoluţia veziculelor cerebrale, ce induc apariţia proeminenţelor (muguri) fronto-nazale (fig.1).

La nivelul polului cranial al embrionului, între săptămânile 4-10 ale vieţii intrauterine are loc mai întâi formarea stomodeumului (depresiune numită şi gura primitivă), în dreptul membranei oro-faringiene; acest loc reprezintă centrul topografic al dezvoltării feţei (Frîncu şi colab., 2003). La acest nivel se identifică în jurul stomodeumului mai multe proeminenţe şi anume:

- ***proeminenţa fronto-nazală***, cel mai cranial, sub care se dispun
- 2 perechi de ***proeminenţe maxilare*** şi ***mandibulare***, ultimele fiind derivate ale primei perechi de arcuri faringiene. Aceasta este baza morfologică în dezvoltarea

feţei, a cărui aspect iniţial este ca al oricărui mamifer, abia la sfârşitul perioadei embrionare căpătând aspect uman.

Se pot sistematiza trei perioade succesive în geneza viscerocraniului şi anume:

- perioada de înmugurire a unor ***proeminenţe***, iniţial simple, denumite: ***nazali interni, nazali externi, maxilar şi mandibular***
- etapa de alipire (coalescenţă) a mugurilor formaţi anterior
- etapa de compartimentare, cu formarea definitivă a foselor nazale şi separarea lor de cavitatea orală prin palatul primar şi secundar, având în partea cea mai anterioară ***procesul intermaxilar***.

Malformaţiile viscero-craniului

Factorii de mediu (agenţii chimici, fizici şi infecţioşi), ca şi cei interni, joacă un rol important în producerea anomaliilor congenitale. Thomson (1991) estima incidenţa cauzelor anomaliilor congenitale astfel: anormalităţi cromozomiale – 6-7%, gene mutante – 7-8%, factori de mediu – 7-10%, moştenire multifactorială 20-25% şi etiologie necunoscută 50-60%.

Studiul teratogen al unui agent ţine seama de trei factori importanţi: - ***perioada critică de dezvoltare***, - ***dozajul substanţei administrate*** şi - ***genotipul embrionului***.

Se consideră ***perioada critică de dezvoltare***, acel interval de timp în care diviziunea celulară, diferenţierea celulară a unui organ sau morfogeneza sa sunt în perioada de vârf.

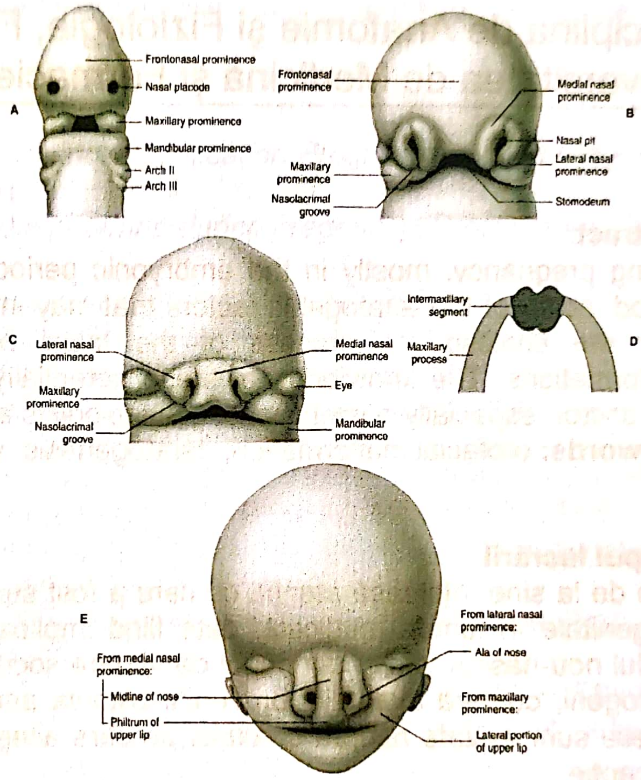

A
Frontonasal prominence
Nasal placode
Maxillary prominence
Mandibular prominence
Arch II
Arch III
B
Frontonasal prominence
Medial nasal prominence
Nasal pit
Lateral nasal prominence
Maxillary prominence
Nasolacrimal groove
Stomodeum
C
Lateral nasal prominence
Maxillary prominence
Nasolacrimal groove
Medial nasal prominence
Eye
Mandibular prominence
D
Intermaxillary segment
Maxillary process
E
From medial nasal prominence:
Midline of nose
Philtrum of upper lip
From lateral nasal prominence:
Ala of nose
From maxillary prominence:
Lateral portion of upper lip

Fig.1. Etape în dezvoltarea viscerocraniului – după Bishara (2001)

Pentru despicăturile labio-palatine majore, perioada critică de dezvoltare este cuprinsă între săptămânile 6-8 de dezvoltare intrauterină, iar pentru despicăturile minore între săptămânile 8-10 intrauterin.

Dozajul drogului sau a substanţei chimice porneşte de la cercetările pe animale, care atestă existenţa unei relaţii doză – răspuns pentru factorii teratogeni. Producerea efectului teratogen este în strânsă legătură cu concentraţia dozei aplicate şi expunerea în timp.

Influenţa medicaţiei asupra dezvoltării viscero-craniului

Literatura de specialitate aduce numeroase argumente pro şi contra utilizării diferitelor medicamente în perioada de sarcină şi a efectului teratogen al acestora.

Astfel, Adeoye (2002) raportează un caz de *sindrom Goldenhar (displazie oculo-auriculo-vertebrală)* la un nou-născut, a cărei cauză o presupune a fi consumul de medicamente în luna a treia de sarcină.

Despicăturile oro-faciale sunt considerate a avea etiologie multifactorială. Alături de fumat, consumul de droguri, consumul de medicamente este considerat un potenţial factor de risc.

Alsdorf (2005) studiază teratogenitatea valproatului de sodiu, medicament care, folosit în tratarea epilepsiei femeii însărcinate duce la apariţia diferitelor malformaţii congenitale cum ar fi: defecte ale tubului neural, *despicături labiale şi palatine*, anomalii cardiovasculare, defecte genito-urinare, întârzieri de creştere, boli endocrinologice, etc.

Pradat şi colab. (2003) consideră ca factor de risc în apariţia *despicăturilor labio-palatine*, expunerea la corticosteroizi în primul trimestru de sarcină ca şi expunerea la pesticidele din mediul înconjurător. Ericson (2001) atrage atenţia asupra riscului pe care îl are consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (ex. naproxen) în primul trimestru de sarcină, în apariţia malformaţiilor congenitale (despicături oro-faciale). Tratamentul cu ampicilină este considerat de asemeni teratogen dacă tratamentul este efectuat în lunile 2-3 de sarcină, cu apariţia despicăturilor palatine (Czeizel şi colab., 2001).

După Tekin şi Ellison (2000), consumul de litiu (prin compuşii săi utilizaţi în terapeutică), în perioada sarcinii poate duce la apariţia *hipogenezei oro-mandibulare.*

Medicaţia prenatală anticonvulsivantă poate duce la *malformaţii craniofaciale* ca un retard în dezvoltarea prenatală, precum şi creşterea frecvenţei *hipodonţiei* ca anomalie dentară marcabilă (Orup, 1998).

Stromland şi colab. (2005) asociază consumul de medicamente în săptămânile 4, 5 şi 6 cu producerea deficienţelor de creştere şi a unor malformaţii cum ar fi: *coloboma oculară,* anomalii ale inimii, hipoplazia genitală, *anomalii ale analizatorului auditiv*, etc.

Tratarea afecţiunilor legate de glanda tiroidă cu Carbimazole, în timpul sarcinii, provoacă *defecte ale pielii capului*, anomalii gastrointestinale, *pierderea auzului, dismorfism facial*, atrezia esofagului, întârzieri de dezvoltare, etc. (Foulds şi colab., 2005).

FDA (Food and Drug Administration) avertizează că utilizarea Isotretinoin-ului în timpul primelor luni de sarcină, duce la apariţia de malformaţii severe, în timp ce Moerike şi Pantzar (2002) menţionează că Isotretinoin-ul (ce intră alături de Eritromicină, în componenţa medicamentului antiacneic – Isotrexin), are efect teratogen, provocând *anomalii ale urechii mijlocii.*

Exemplele pot continua.

Concluzii

1. Medicaţia unor boli ale femeii în perioada de sarcină, cum ar fi bolile infecţioase, epilepsia, diabetul, etc., poate avea efecte teratogene asupra produsului de concepţie în diferitele sale stadii de dezvoltare.
2. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de medicamente în perioada primelor 3 luni de sarcină (în special în săptămânile 4, 5, 6 de dezvoltare intrauterină), în care diferenţierea celulară şi morfogeneza viscerocraniului sunt în perioada de vârf.
3. Alături de ceilalţi factori cu efect teratogen, cunoaşterea medicamentelor cu efect teratogen joacă un rol important în prevenirea apariţiei malformaţiilor şi anomaliilor de dezvoltare a viscerocraniului.

Bibliografie selectivă

1. Adeoye A.O. - ***Goldenhar's syndrome: case report***, East Afr. Med. J., 2002, 79(9): 502-4

2. Alsdorf R., Wyszynski D.F. - ***Teratogenicity of sodium valproate***, Expert Opin Drug Saf., 2005, 4(2): 345-353

3. Bishara Samir E. – ***Textbook of orthodontics***, W.B.Saunders, Philadelphia, 2001
4. Czeizel AE, Rockenbauer M., Sorensen HT, Olsen J. - ***A population-based control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy***, Am J Obstet Gynecol., 2001, 185(1): 140-7
5. Ericson A., Kallen BA - ***Nonsteroidal anti-inflamatory drugs in early pregnancy***, Reprod Toxicol, 2001, 15(4): 371-375
6. Foulds N., Walpole I., Elmslie F., Mansour S. – ***Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype***, Am J Med Genet A., 2005, 132(2): 130-135
7. Frîncu Doina Lucia, Fătu C., Frîncu L.L. – ***Viaţa înainte de naştere : Embriologia dezvoltării umane***, Editura "Terra Nostra", Iaşi, 2003
8. Moerike S., Pantzar JT, De Sa D. – ***Temporal bone pathology in fetuses exposed to isotretinoin***, Pediatr Dev Pathol., 2002, 5(4): 405-409
9. Orup HI, Keith DA, Holmes LB - ***Prenatal anticonvulsivant drug exposure: teratogenic effect on the dentition***, J Craniofac Genet Dev Biol., 1998, 18(3): 129-137
10. Pradat P., Robert-Gnansia E., Di Tanna G.L. ş.a. - ***First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts***, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003, 67(12): 968-970
11. Stromland K., Sjogreen L., Johansson M ş.a. – ***Change association in Sweden: malformations and functional deficits***, Am J Med Genet A., 2005, 133(3): 331-339
12. Tekin M, Ellison J. - ***Oromandibular-limb hypogenesis spectrum and maternal lithium use***, Clin Dysmorphol. 2000, 9(2):139-41
13. Thomson M.W., McInnes R.R., Wilard H.F. – ***Thomson and Thomson's Genetics in Medicine***, Ed. a V-a, W.B.Saunders, Philadelphia, 1991.

INVESTIGAREA COMPARATIVĂ A ACȚIUNII ANTINOCICEPTIVE A UNOR AMESTECURI TERNARE DE SUBSTANȚE ANALGEZICE CONȚINÂND DOZE DIFERITE DE PARACETAMOL, PROPIFENAZONĂ, FOSFAT DE CODEINĂ - COMPARATIVE STUDY OF ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF FOUR TERNARY COMBINATIONS OF ACETAMINOPHEN, PROPZPHENAZONE AND CODEINE PHOSPHATE IN MICE

Grațiela Popa[*], Georgeta Dunărea Ionescu[**], Eliza Gafițanu[*], O.C. Mungiu[**]

[*] Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi, Facultatea de Farmacie, Disciplina de Tehnologie Farmaceutică şi Biofarmacie
[**] Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi, Facultatea de Medicină, Disciplina de Farmacologie - Toxicologie- Algeziologie

Abstract: Analgesic combinations of non opioid (NSAIDS) and opioid analgesics are frequently used in pain management and therapeutic care, having the advantage of increased efficiency and lowered dosage of individual substances. The present study focuses on investigating the antinociceptive effect of four ternary combinations via oral route in mice (6 groups for each sample). The analgesics investigated were: codeine phosphate (a constant dose of 1mg/kg), acetaminophen (8 mg/kg, and 15 mg/kg), propyphenazone (5 mg/kg and 10 mg/kg). The dosage regimen was established after having studied binary combinations of the substances in a preliminary study. Two specific test methods were used in investigating analgesic effect: *Hot plate* and *Tail flick.* The antinociceptic effect of the combination was measured at the beggining of the administration and at 15, 30, 60 and 90 minutes. The results for the combinations were compared using a statistics software (SPSS 10). We concluded that the ternary combination with the best antinociceptic activity at 15 minutes after the administration,

was: acetaminophen 15 mg/kg, propyphenazone 5 mg/kg, codeine phosphate 1 mg/kg.
Keywords: Hot plate, Tail flick, codeine phosphate, acetaminophen, propyphenazone, ternary combinations.

Introducere

În ameliorarea durerii se utilizează frecvent asocieri de substanţe analgezice AINS cu analgezice opiacee, în diverse doze, având ca rezultat o eficacitate sporită şi reducerea dozelor substanţelor individuale. Cercetarea a avut ca obiect investigarea comparativă a acţiunii antinociceptive a patru amestecuri ternare de fosfat de codeină, paracetamol şi propifenazonă în doze selectate prin tatonare în unele experimente anterioare cu amestecuri binare. Variabila independentă a fost fosfatul de codeină, menţinută în doza de 1 mg/kgcorp, doză constatată ca eficace în amestecurile binare. Studiul a urmărit selectarea unei asocieri ternare cu acţiunea analgezică cea mai puternică cu precădere în primele 15 minute de la administrare, pentru a putea fi formulată sub formă de comprimate cu eliberare accelerată.

Materiale şi metode

- ***Substanţe medicamentoase***: Paracetamol (Merck, Ph.Eur.); Propifenazonă (Romferchim Bucureşti, Ph. Eur.); Fosfat de codeină (Ph.Eur., calitatea FRX).
- ***Probele*** folosite sunt prezentate în tabelul I:

Tabel I. Loturile de amestecuri ternare investigate

LOT1		LOT2		**LOT3**		LOT4	
PARA2	15*	PARA2	15*	**PARA1**	**8***	PARA1	8*
PROPI1	5	PROPI2	10	**PROPI1**	**5**	PROPI2	10
COD2	1	*COD2*	1	***COD2***	**1**	*COD2*	1

*mg/kg corp

- ***Metode:*** Testul *Tail flick*; Testul *Hot Plate.* Volumul de soluţie administrat a fost de 1 ml. p.o. din fiecare amestec, prin gavaj cu sonda. Testele s-au realizat pe aparate *Ugo Basile.* Modificarea reacţiei nociceptive (prelungirea timpului de reacţie) s-a urmărit la momentul iniţial, al administrării p.o. 15, 30, 60 şi 90 de minute. Rezultatele au fost interpretate statistic printr-un software *SPSS 10,* luând ca analiză testul *Wilcoxon,* comparându-se mediile de răspuns individuale pentru fiecare substanţă cu mediile de răspuns al celor două amestecuri.
- ***Animale de experienţă***: şoareci Swiss masculi, loturi de câte 10 şoareci (20-22 ± 2 g). Toate procedeele experimentale folosite în acest studiu au fost în strictă concordanţă cu reglementările etice internaţionale.

Rezultate şi discuţii

Pentru ambele teste s-au reprezentat grafic mediile timpilor de citire ale celor 4 loturi. (Fig 1, 2). Analiza statistică a urmărit compararea rezultatelor, luând ca referinţă lotul 3, care conţine variabilele PARA1 şi PROPI1 în doze minime (Tabel I.), iar compararea mediilor de citire a loturilor între ele a relevat rezultatele prezentate în tabelul II.

Fig.1. Mediile de raspuns la testul *Hot plate*

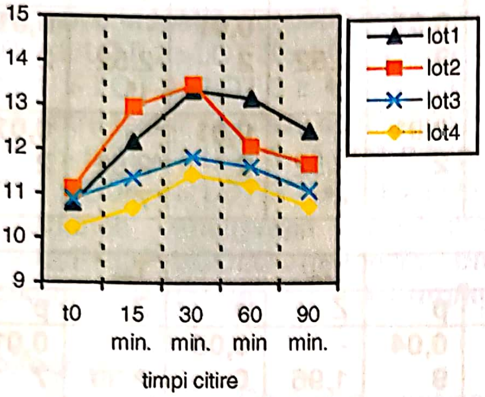
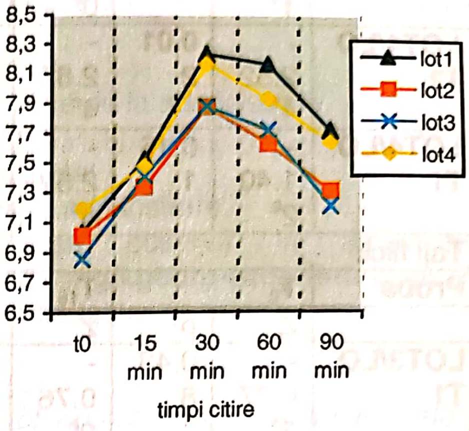


Fig.2. Mediile de raspuns la testul T*ail flick*



Lotul 1 are o acţiune analgezică mai puternică decât Lotul 3 (care diferă prin doza de paracetamol), cu diferenţe semnificative statistic la 15, 30, 60, 90 de minute de la administrare, la testul *Hot plate.* La t_0 diferenţa dintre mediile de citire nu este semnificativă statistic. La testul *Tail flick,* Lotul 1 are o acţiune analgezică semnificativ superioară faţă de Lotul 3 începând cu 30 de minute de la adminstrare menţinându-se superioară şi la 90 de minute.

La testul *Hot plate,* din graficul descriptiv se observă o superioritatea Lotului 3 la toţi timpii de citire faţă de Lotul 4 (care diferă prin doza dublă de propifenazonă), însă diferenţele sunt nesemnificative statistic, cu excepţia mediilor de la 15 minute, în favoarea Lotului 3. La testul *Tail flick,* de asemenea graficul arată superioritatea Lotului 3 faţă de Lotul 4 în primele 60 de minute, cu diferenţe nesemnificative statistic. La 90 de minute, acţiunea analgezică a lotului 4 este superioară, diferenţă semnificativă statistic.

Analiza statistică a mediilor timpilor de citire între Lot 2 şi Lot 3 (lotul 2 conţinând paracetamol şi propifenazonă în doze duble) relevă la testul *Hot plate* diferenţe semnificative în favoarea Lotului 2, la 15, 30, 60, 90 de minute. Acţiunea analgezică a Lotului 2 este semnificativ superioară faţă de Lot 3, începând cu 15 minute de la adminstrare.

La testul *Tail flick*, compararea mediilor timpilor de citire de la Lotul 2 cu Lotul 3 se remarcă din graficul descriptiv o alternanţă a superiorităţii acţiunii analgezice a Lotului 2 (t_0, t_{90}) faţă de Lotul 3 respectiv a Lotului 3 faţă de Lotul 2 (t_{15}, t_{60}), la 30 de minute mediile fiind egale. Aceste diferenţe nu sunt însă semnificative statistic.

Tabel II. Diferenţe statistice între mediile amestecurilor ternare

Proba	**T_0**		**T_{15}**		**T_{30}**		**T_{60}**		**T_{90}**	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
Hot plate										
LOT3/LOT1	-0.508^a	0.611	-2.524^b	**0,012**	-2.530^b	**0,011**	-2.533^b	**0,011**	-2.521^b	**0,012**
LOT3/LOT4	-1.612^a	0.107	-2.246^a	**0.025**	-1.873^a	0.061	-1.680^a	0,093	-1.402^a	0,161
LOT3/LOT2	-1.29	0,196	-2.52	**0,012**	-2.53	**0,011**	-1.96	**0,050**	-2.39	**0,017**

	2^{a}		7^{a}		3^{a}		0^{a}		2^{a}	
LOT1/LOT2	-0.631^{a}	0.528	-1.820^{a}	0.069	-0.351^{a}	0.726	-2.527^{b}	**0.012**	-2.380^{b}	**0.017**
LOT4/LOT2	-2.524^{a}	**0,012**	-2.524^{a}	**0,012**	-2.527^{a}	**0,012**	-2.524^{a}	**0,012**	-2.521^{a}	**0,012**
LOT4/LOT1	-1.402^{a}	0,161	-2.524^{a}	**0,012**	-2.524^{a}	**0,012**	-2.524^{a}	**0,012**	-2.527^{a}	**0,012**
Tail flick										
Proba	**T_0**		**T_{15}**		**T_{30}**		**T_{60}**		**T_{90}**	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
LOT3/LOT1	-0.775^{a}	0.438	-0.762^{a}	0,446	-1.965^{a}	**0,049**	-1.960^{a}	**0,050**	-2.392^{a}	**0,017**
LOT4/LOT3	-1.612^{a}	0.107	-0.281^{a}	0.779	-1.542^{a}	0.123	-1.335^{a}	0,182	-2.380^{a}	**0,017**
LOT3/LOT2	-0.420^{a}	0,674	-0.338^{b}	0,735	-0.105^{a}	0,916	-0.341^{b}	0,733	-0.946^{a}	0,344
LOT2/LOT1	-0.526^{a}	0.599	-1.357^{a}	0.175	-2.035^{a}	**0.042**	-2.313^{a}	**0.021**	-2.533^{a}	**0.011**
LOT4/LOT2	-1.261^{a}	0,207	-1.022^{a}	0,307	-1.992^{a}	**0,046**	-2.043^{a}	**0,041**	-2.201^{a}	**0,028**
LOT4/LOT1	-1.122^{a}	0,262	-0.516^{b}	0,606	-0.917^{b}	0,359	-1.859^{b}	0,063	-0.491^{b}	0,624

Testul Wilcoxon : $^{a-}$ ranguri pozitive; ^{b}- ranguri negative; Z- diferenţa dintre medii; $p \leq 0,05$.

Comparaţia statistică a Lotului 1 cu Lotul 2 la testul *Hot plate* arată diferenţe nesemnificative ale acţiunii analgezice la t_0, t_{15}, t_{30}, timpi la care din graficul descriptiv se observă superioritatea Lotului 2. La 60 şi 90 de minute, timpi la care ambele amestecuri încep să-şi diminueze semnificativ acţiunea analgezică, Lotul 1 este superior faţă de Lotul 2. La testul *Tail flick* se înregistrează o acţiune analgezică superioară a Lotului 1 faţă de Lotul 2 începând cu 30 de minute de la administrare până la 90 de minute.

Analiza statistică a diferenţelor mediilor timpilor de citire dintre Lotul 2 şi Lotul 4 arată o acţiune semnificativ superioară a Lotului 2 faţă de Lotul 4 la toţi timpii de citire pentru testul *Hot plate*. La testul *Tail flick* însă, Lotul 4 are o acţiune superioară Lotului 2, după 30 de minute aceasta fiind semnificativă statistic.

Având în vedere concluziile anterioare, ar trebui ca Lotul 1 să aibă o acţiune mult superioară Lotului 4 la ambele teste. Atât graficele descriptive, cât şi analiza statistică confirmă acest lucru, diferenţe semnificative statistic observându-se începând cu 15 minute de la administrare.

Concluzii

Există unele diferențe între rezultatele de la testul *Hot Plate* față de *Tail Flick*, însă în mare măsură rezultatele conduc la aceleaşi concluzii.

➢ Din aceste rezultate se poate deduce că o ierarhizare a loturilor în ordinea acțiunii analgezice la testul *Hot plate* este:

LOT 1 ≥ LOT 2 >LOT 3 > LOT 4 în primele 30 de minute;

LOT 1 > LOT 2 >LOT 3 ≥ LOT 4 la 60 şi la 90 de minute de la administrare.

➢ Pentru testul *Tail flick*, concluziile sunt următoarele:

LOT 1 > LOT 4 ≥ LOT 3 ≥ LOT 2 în primele 30 de minute;

LOT 1 > LOT 4 > LOT 3 ≥ LOT 2 la 90 de minute de la adminstrare.

➢ Acțiunea analgezică cea mai puternică se observă la amestecul PARA2/PROPI1/COD2 (respectiv **paracetamol 15 mg/kgcorp-propifenazonă 5 mg/kgcorp-fosfat de codeină 1 mg/kgcorp**), la ambele teste.

Bibliografie

1. Bjorkman R., *Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat,* Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl. 1995; 103; 1-44.
2. Krsiac M., *How to advance in treating pain with opioids; less myths-less pain,* Cesk. Fysiol., 2004; 53(1):34-8.
3. Ionescu Dunărea Georgeta, Diaconescu V., Mungiu O.C., *Evaluarea durerii-Algeziologie experimentală,* Ed. Polirom, Iaşi, Colecția Bios, 2001.
4. Simionovici M., Cârstea Al., Vlădescu C., *Cercetarea farmacologică şi prospectarea medicamentelor*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.
5. Turner R.A., *Screening methods in pharmacology*- Academic Press N.Y. and London, 1965.
6. Wilson Sonya G., Bryant C.D., Lariviere W.R., Olsen M.S., Giles Belinda E., Chesler Elissa, Mogil J.S., *The Heritability of Antinociception II: Pharmacogenetic Mediation of Three Over-the-Counter Analgesics in Mice,* The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Vol. 305, Issue 2, 755-764, May 2003
7. *** Goodman and Gillman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* Intern. Edition, Mc. Graw Hill, Medical Publishing Division, 2001.
8. *** *The Merck Manual of Medical Information*, Second Home Edition, Published by Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., N.J., 2004.

MODELELE COMPARTIMENTALE ÎN FARMACOCINETICĂ ŞI APLICABILITATEA CLINICĂ ÎN ADMINISTRAREA ANESTEZICELOR - THE IMPORTANCE OF THE COMPARTMENT MODELS IN PHARMACOKINETICS AND THEIR CLINICAL APPLICABILITY IN ANESTHESIA

C. Paiu[1], R.G. Grigoriu[2], Anca Savu[1], V. Olaru[1]

[1] Departamentul ATI, Spitalul Universitar „Sf. Maria” Iaşi
[2] Departamentul ATI, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon” Iaşi

Abstract
Understanding the principles of pharmacokinetics is more important in anesthesia then in the other branches of medicine. Attaining and maintaining the desired level of anesthesia is the foremost importance. The computer assisted anesthesia concept based on pharmacokinetics principles is changing the ways of drug administration and anesthesia control.

Key words: pharmacokinetics, compartment models, anesthesia, infusing

Anestezia modernă presupune inducţie rapidă, control rapid a profunzimii anesteziei şi posibilitatea trezirii rapide a pacientului la sfârşitul intervenţiei(1). Două direcţii de cercetare încearcă îndeplinirea acestor obiective: căutarea de noi droguri mai maleabile; studiul proceselor de absorbţie, distribuţie şi eliminare. În anestezie marea majoritatea drogurilor (excepţie volatilele) se administrează IV scurtcicuitând procesul de absorbţie. Pentru studiul distribuţiei şi eliminării anestezicelor s-au definit modelele compartimentale.

Cel mai simplu model este cel unicompartimental. Acesta presupune că întreaga cantitate de substanţă este distribuită într-un singur volum şi apoi este eliminată treptat. Modelul unicompartimental presupune că întregul organism (toate ţesuturile) se comportă identic fapt ce nu se întâlneşte în realitate.

Modelul bicompartimental (fig. 1) folosit în practica clinică presupune existenţa unui compartiment central (intravascular) în care se injectează iniţial drogul anestezic şi din care aceasta se va distribui în compartimentul periferic (ţesuturi) în cadrul echilibrării concentraţiilor.

Evoluţia cantităţii de substanţă în cele 2 comparimente este diferită.(2,3,4).

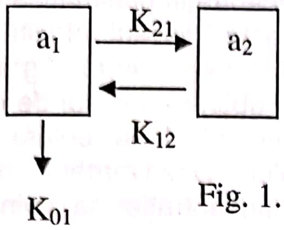
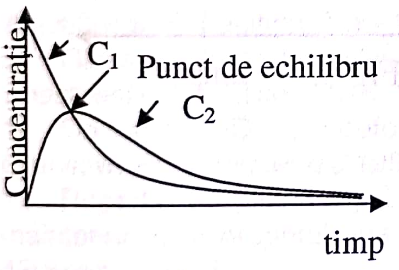


Fig. 1.

Astfel primul compartiment porneşte de la un nivel maxim de substanţă (post injectare). Iniţial nivelul substanţei scade rapid datorită eliminării (cleareance) şi trecerii spre al 2 lea compariment. La un moment dat se atinge punctul de echilibru când nivelul substanţei în cele 2 compartimente este egal. În acest moment transferul net de substanţă între compartimente este egal cu 0 ($R_{12} = R_{21}$). Scăderea în continuare a nivelului de substanţă în compartimentul 1 este încetinită de trecerea în sens invers a acesteia din compatimentul 2 în 1. La acest moment comparimentul 2 se comportă ca un rezervor de substanţă.

Al 2 lea compartiment porneşte de la un nivel 0 de substanţă. Treptat nivelul substanţei creşte prin trecerea acesteia din compartimentul 1 în 2. Se ajunge punctul de echilibru şi apoi are loc trecerea inversă a substanţei dinspre compartimentul 2 spre 1. După atingerea punctului de echilibru şi până la golirea totală a celor 2 compartimente nivelul de substanţă în compartimentul 2 este mai mare ca în 1.

Calcularea concentraţiei drogului injectat se va face după formula $Cp(t)= Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$. Reprezentarea grafică normală şi logaritmică a concentraţiei arată 2 curbe (Fig. 2 şi 3).



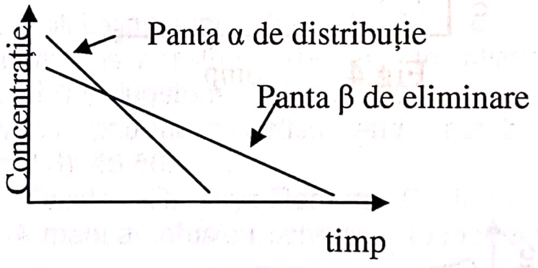


Fig. 2.

Fig. 3.

Modelul tricompartimental cel mai folosit în anestezie presupune un compartiment central şi două compartimente periferice. Unul în care distribuţia se face rapid şi unul în care distribuţia e lentă. Formula concentraţiei funcţie de timp va avea trei factori $Cp(t)= Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$ (5,6,7).

Există cazuri în care numărul de compartimente este dificil de apreciat. Pentru aceste situaţii se foloseşte modelul noncompartimental. Caracterizarea acestui model se face prin parametrii: T_{max} - momentul după injectare când se obţine concentraţia maximă C_{max} şi AUC – aria de sub curbă (2).

Se poate afirma că pentru o anumită concentraţie a anestezicului în sânge corespunde un anumit efect. Pentru menţinerea acestui efect (profunzime a anesteziei) trebuie menţinută concentraţia sangvină a anestezicului în limite cât mai strânse. În continuare se vor prezenta câteva metode folosite în practica clinică.

1. **Metoda bolusurilor**. Este simplă şi necostisitoare. Presupune injectarea repetată de anestezic. Datorită distribuției şi eliminării care scad concentrația plasmatică bolusul trebuie sa fie mult peste strictul necesar. Această tehnică este frecvent folosită pentru administrarea opiaceelor (excepție remifentanilul) şi curarelor. Reprezentând grafic (fig. 4) concentrația plasmatică a drogului în funcție de timp se obține aspectul de dinți de ferăstrău. Se observă că există fie o supradozare (imediat după bolus) sau o subdozare (înaintea următorului bolus) a anestezicului. Dezavantajul metodei bolusurilor constă în imposibilitatea aprecierii exacte a concentrației sangvine şi în apariția efectelor secundare datorită dozelor mari folosite (hipotensiune etc.) (8,9,10,11).

2. **Metoda perfuziei continue cu sau fară bolusuri**. Administrarea unui bolus la inceputul perfuziei încearcă saturarea compartimentului central şi scurtează timpul ajungerii la echilibru care în general este de 4-5 $T_{1/2}$ eliminare terminală. După bolus perfuzia poate fi constantă sau scăzută în trepte. Administrarea cu rată constantă prezintă riscul acumulării anestezicului şi frecvent se preferă subadministrarea cu suplimentare periodică de mici bolusuri. Scăderea treptată a ratei perfuziei încearcă să compenseze efectul de acumulare a anestezicului. În ambele cazuri nivelul concentrației în sânge nu este cunoscut ci se intuieşte. Avantajele constau în: inducție mai lentă cu modificări hemodinamice atenuate, consum per total redus de anestezic, trezire mai rapidă (fig. 5) (8,12,13,14,15).

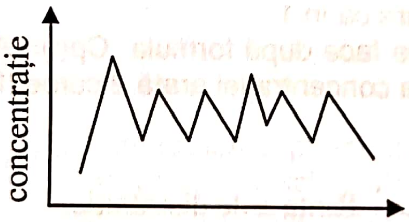


Fig.4.

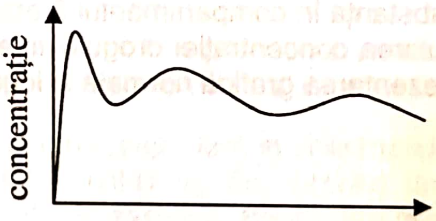


Fig.5.

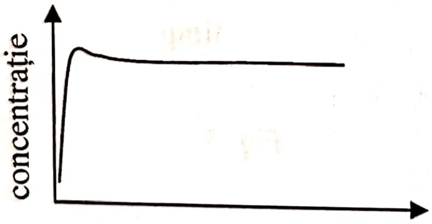


Fig.6.

3. **Metoda administrării IV cu obiectiv de concentrație AIVOC** (Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration). Constă în administrarea de anestezic pentru a obține o anumită concentrație plasmatică. Injectomatul utilizând un algoritm prestabilit pentru fiecare substanță (funcție de modelul compartimental specific) calculează concentrația plasmatică funcție de timp, cantitatea de anestezic injectată anterior şi parametrii pacientului (vârstă, greutate, sex). Parametrii specifici pacientului modifică algoritmul de calcul prin efectul asupra farmacodinamiei(expl. modificare a numărului de receptori funcție de varstă) dar mai ales prin modificarea dimensiunilor şi dinamicii intercompartimentale (expl. procentul de apă din organism variază cu vârsta) (16,17,18). Injectomatul utilizează: microbolusuri pentru creşterea rapidă a

concentraţiei, scăderea exponenţială a perfuziei pentru menţinerea constantă a concentraţiei şi oprirea perfuziei pentru scăderea concentraţiei. Avantajele acestei metode sunt: o stabilitate excelentă intraanestezică şi un control bun al profunzimii anesteziei (fig. 6). Controlul profunzimii anesteziei depinde de algoritmul de calculare şi de variaţiile interindividuale în farmacocinetica şi farmacodinamica produsului (19,20,21).

Folosirea metodei AIVOC pentru produşi cu bună modelare compartimentală şi bine definiţi farmacodinamic va permite un control strâns asupra profunzimii anesteziei(1).

Bibliografie

1. Reves JG, Greene MN. Anesthesiology and the academic medical center: place and promise at the start of the new millennium. *Int Anesthesiol Clin* 2000; 38 : 1-179.
2. Belcher EH, Vetter H. *Radioisotopes in medical diagnosis.* London: Butterworth, 1975.
3. Meyniel G, Berger JA, Chanteur J et al. Etude compartimentale des systemes biologiques. In: *Traite de medecine nucleaire.* Flammarion medicine sciences, 1975, 158-172.
4. Miller RD. Scientific principles. In: *Anesthesia* 5th edition. New York, Churchill Livingstone, 2000, 320-335.
5. Van Obbergh L.J. Principes généraux de pharmacocinétique appliqués à l'anesthésie. In: Dalens B ed. *Traité d'anesthésie générale.* Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons S.A., 2004, 1-24.
6. Fragen RJ. *Drug infusions in anesthesiology* 2nd edition. Oxford University Press, 1993.
7. Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice* 3rd edition. Lippincott, 1999.
8. Glass P, Jacobs J, Reves J. Intravenous anesthetic delivery. In: Miller RD ed. *Anesthesia.* 3rd edition. New York, Churchill Livingstone, 1990, 367-88.
9. Glass P, Jacobs J, Reves J. Intravenous anesthetic delivery. In: Miller RD ed. *Anesthesia.* 3rd edition. New York, Churchill Livingstone, 1990, 367-88.
10. Cockshott ID. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolisme-an overview. *Postgrad Med J* 1985; 61(suppl 3): 45-50.
11. Roberts F, Dixon J, Lewis G, Tackley R, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43(Suppl): 14-17.
12. Jacobs J, Reves J, Glass P. Rationale and technique for continuous infusions in anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1991; 29: 23-38.
13. Stokes DN, Hutton P. Rate-dependant induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg* 1991; 72: 578-583.
14. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Brit J Anaesth* 1990; 65: 346-352.
15. White P. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1983; 59: 294-300.
16. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48.
17. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women.*Br J Anaesth* 1986; 58: 1075-1079.
18. Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl in the elderly. *Br J Anaesth* 1988; 60: 619-622.

STUDIU EXPERIMENTAL PRIVIND EFECTUL ANALGEZIC AL EXTRACTULUI POLIZAHARIDIC DIN *PLANTAGO SP.*

Oana Andreea Coman*, Isabel Ghiţă*, Nicoleta Radu**, Ana Segărceanu*, Horia Păunescu*, Ion Fulga*

* UMF „Carol Davila” Bucureşti, Catedra de Farmacologie şi Farmacoterapie
** Societatea Română de Bioinginerie şi Biotehnologie

Rezumat

Lucrarea de faţă şi-a propus studierea experimentală a unei posibile acţiuni analgezice a fracţiunii polizaharidice din *Plantago sp.* Datele din literatura de specialitate sunt contradictorii în ceea ce priveşte efectul analgezic al diferitelor extracte din *Plantago sp.* După izolarea fracţiunii polizaharidice prin extracţie apoasă s-au efectuat studii de farmacologie experimentală pe şoareci.

Material şi metodă

Pentru studierea efectului analgezic s-a folosit testul torsiunilor cu acid acetic şi testul hot-plate la şoareci. S-au folosit doze progresiv crescătoare din extractul polizaharidic – 100, 200, 400 şi 800 mg / kg corp, testările înregistrându-se la 15, 30, 60 şi 120 de minute.

Rezultate

În testul torsiunilor efectul analgezic s-a instalat rapid, la 15 minute de la injectarea fracţiunii polizaharidice şi a fost de scurtă durată (maxim 30 de minute), fiind semnificativ statistic pentru toate dozele utilizate, constantând existenţa unei relaţii doză-efect. În testul hot-plate, efectul analgezic a fost prezent la 60 de minute de la administrarea extractului polizaharidic doar la doza de 800 mg / kg corp.

Concluzii

Fracţiunea polizaharidică din *Plantago sp.* are efect analgezic rapid şi de scurtă durată dependent de doză în testul torsiunilor şi mai lent în testul hot-plate dar doar la doze mari (800 mg / kg corp).

CARACTERISTICILE DURERII DIN FRACTURILE VERTEBRALE OSTEOPOROTICE PRIN COMPRESIUNE

Mihaela Chicu[1], Magda Bădescu[1], Manuela Ciocoiu[1], Eugen Bitere[2]

[1] Disciplina de Fiziopatologie, UMF Iaşi
[2] Centrul de Chirurgie Cardiovasculară, Spitalul Parhon

Rezumat:
Osteoporoza reprezintă, prin complicaţiile sale, o afecţiune care se însoţeşte de un mare grad de invaliditate şi morbiditate. Importanţa diagnosticării precoce şi tratamentului său este dată de riscul vital crescut al unora dintre fracturile de şold respectiv fracturile vertebrale. Fracturile vertebrale sunt cele mai comune forme de fractură la femeile cu osteoporoză peste 50 de ani şi se însoţesc invariabil de prezenţa durerii. Aceasta poate îmbrăca un caracter acut respectiv cronic în funcţie de tipul de fractură. Durerea acută se însoţeşte frecvent de compresiuni radiculare în timp ce durerea cronică are prin excelenţă un caracter mecanic. Utilizarea medicamentelor analgezice şi miorelaxante are drept scop nu numai diminuarea durerii ci şi a îmbunătăţirii calităţii vieţii pentru a permite bolnavului să se mobilizeze, consumul de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) fiind direct proporţional cu intensitatea durerii.
Cuvinte cheie: durere acută, durere cronică, osteoporoză, fracturi vertebrale prin compresiune.

Introducere

Osteoporoza reprezintă conform National Institute of Health o boală scheletică caracterizată prin rezistenţă osoasă scăzută care predispune la risc crescut de fractură. Termenul de rezistenţă osoasă reflectă integrarea a două componente majore: densitatea minerală osoasă (DMO) şi calitatea osului. Importanţa diagnosticării şi tratamentului osteoporozei este dată de prezenţa durerilor şi apariţia fracturilor, cele mai frecvente fiind cele de antebraţ, vertebre şi şold.

Discuţii

Fracturile vertebrale reprezintă o componentă majoră a sindromului osteoporotic, iar multe studii terapeutice utilizează drept criterii de eficacitate rata fracturilor vertebrale. Acestea sunt cele mai comune forme de fracturi la femeia cu osteoporoză, 20-25% dintre femeile peste 50 de ani prezentând una sau mai multe fracturi de acest tip. Ele sunt foarte dureroase şi determină deformări importante ale coloanei, cu consecinţe respiratorii, digestive şi de statică vertebrală. Prezenţa unei fracturi vertebrale la un anumit nivel creşte de 5 ori riscul apariţiei unei alte fracturi vertebrale chiar în primul an de la producerea sa. Fracturile vertebrale alături de fractura de şold se asociază cu o creştere marcată a mortalităţii(2).

Fracturile vertebrale pot fi clasificate în: parţiale, centrale sau marginale ("wedge") şi globale ("crush") care afectează în totalitate corpul vertebral. Cele marginale sunt mai frecvent anterioare decât posterioare. Apar spontan sau ca rezultat al unor traumatisme minore cum ar fi efortul de tuse, mişcările bruşte sau ridicarea de greutăţi. Au o predilecţie pentru mijlocul coloanei dorsale (T7-T8) şi regiunea toraco-lombară. Frecvenţa fracturilor multiple este de aproximativ jumătate din cea a fracturilor unice.

Fractura vertebrală prin compresiune (FVC) poate fi definită fie ca un eveniment radiografic fie ca un eveniment clinic simptomatic. Din punct de vedere radiografic, FVC a fost definită pe baza prezenţei unei fracturi complete sau marginale sau pe baza unor criterii obiective care constau în reducerea înălţimei vertebrei cu mai mult de 15%. Nu toate fracturile vertebrale sunt simptomatice; numai 18% din fracturile produse după traumatisme minore sunt asociate cu durere. Majoritatea studiilor clinice susţin importanţa diferenţierii durerii vertebrale acute de cea cronică.

Durerea acută din FVC este resimţită profund şi difuz la nivelul coloanei, este agravată de mişcare şi ameliorată de repaus. Bolnavii acuză disconfort în poziţie şezând şi în ortostatism, iar uneori durerea este atât de intensă încât necesită imobilizarea la pat. Coloana este sensibilă la palpare şi percuţie şi adesea se însoţeşte de spasmul musculaturii paravertebrale. Compresiunea radiculară este aproape o regulă în aceste fracturi şi poate produce dureri unilaterale sau bilaterale care iradiază anterior de-a lungul coastelor sau de-a lungul rădăcinii nervoase afectate inducând senzaţia de încorsetare şi frica de mobilizare.

Durerea cronică din FVC este de origine mecanică şi are o intensitate mică sau moderată. La examenul clinic se constată prezenţa spasmului musculaturii paravertebrale şi sensibilitate crescută ligamentară. Durerea cronică este mai intensă în poziţie şezând sau în ortostatism prelungit şi este ameliorată de clinostatism. La aceşti bolnavi forţa musculaturii vertebrale este redusă.

Consecinţele pe termen lung ale FVC includ: durerea cronică, cifoza şi scăderea în înălţime.

Pacienţii dezvoltă cifoză toracală şi lordoză lombară şi pot avea şi o reducere a toleranţei la efort din cauza insuficienţei respiratorii restrictive, consecinţa poziţiei încovoiate. Pe măsură ce cutia toracică se apropie de crestele iliace, pacienţii acuză disconfort şi tulburări ale somnului.

Utilizarea medicamentelor analgezice şi miorelaxante nu are drept scop numai reducerea durerii dar şi ameliorarea funcţionalităţii, pentru a permite bolnavului să se mobilizeze, consumul de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) fiind direct proporţional cu intensitatea durerii. (1)

Mecanismele durerii osoase în FVC

Senzaţia de durere osoasă depinde în primul rând de acţiunea nociceptorilor din periost şi capsula articulară (cortexul şi măduva osoasă sunt insensibile la durere). În apariţia durerii sunt implicate două mecanisme:

- stimularea directă a nociceptorilor osoşi şi
- un efect mecanic secundar.

Fractura vertebrală stimulează direct nociceptorii prin leziunile structurale sau prin compresiune tisulară directă iar indirect prin secreţia de mediatori chimici (serotonină, bradikinină din ţesutul lezat).

Presiunea mecanică pe zonele de insensibilitate ale osului, poate declanşa de asemenea durerea prin deformarea articulaţiei învecinate stimulând astfel nociceptorii aflaţi la distanţă.

Diagnosticul paraclinic al FVC

Determinarea pierderii de masă osoasă nu este detectată radiografic decât dacă depăşeşte 30%. La nivelul vertebrelor, trabeculele orizontale dispar înaintea celor verticale, iar identificarea uneia sau mai multor fracturi vertebrale la un pacient vârstnic confirmă diagnosticul de osteoporoză în 90-95% din cazuri. Sunt utile radiografiile în incidenţă laterală ale coloanei vertebrale, lombare şi toracice şi pentru a exclude alte tipuri de patologie vertebrale (metastaze osoase). Determinarea DMO nu face diagnosticul diferenţial al cauzelor pierderii de masă osoasă şi nu poate înlocui alte categorii de explorare (biopsie osoasă, teste biochimice).(4)

Măsurarea masei osoase la nivelul coloanei vertebrale şi şoldului este mai indicată pentru predictibilitatea riscului de fractură decât cele din scheletul periferic, fiind şi cele mai eficiente din punctul de vedere al costului. Trebuie menţionat că DMO nu este singurul factor determinant al riscului de fractură, iar măsurarea ei nu poate fi folosită ca ţintă unică a terapiei. Scăderea riscului de fracturi după terapie nu evoluează întoteauna paralel cu ameliorarea DMO, corelaţia între aceasta şi scăderea riscului de fractură fiind mai puternică în cazul bifosfonaţilor, mai slabă în cazul raloxifenului şi absentă pentru calcitonină. (3)

Bibliografie

1. Dumitrache C, Grigorie D, Şucaliuc Alina, Păun Diana: Osteoporoza – eternul conflict între normalitate şi boală, V. Medic. Nr. 6, 2004, pg. 5.
2. Dumitrache C, Şucaliuc Alina, Păun Diana: Osteoporoza de la diagnostic la tratament, V. Medic. Nr. 5, 2004, pg. 7.
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauly JA, Thomson DE, Neritt Mcetall: Randomized trial of alendronate on the risk of fracture in woman with existing vertebral fracture, Lancet 1995, 348:1535-41.
4. Popoviciu H, Simon SP, Boloşiu HD: Evaluarea markerilor biochimici ai turnoverului osos în osteoporoză, Acta Medica Transilvania 2001: 4, pg. 57-63.

CANABINOIZII ENDOGENI: UN SISTEM RECENT IMPLICAT ÎN MODIFICĂRILE HEMODINAMICE DIN CIROZA HEPATICĂ

Corina Dima-Cozma, G.I. Pandele

Clinica a VI-a Medicală, U.M.F. „Gr.T.Popa" Iaşi

Rezumat

Recent, sistemul canabinoizilor endogeni a fost implicat în patogenia disfuncţiei cardiovasculare din ciroza hepatică. Dintre canabinoizi, anandamidul şi 2-arahidonilglicerolul pot avea origine endogenă şi s-a constatat că, în afara proprietăţilor cunoscute analgezice, hipotermice şi influenţei asupra aparatului locomotor, ar putea avea şi efecte hemodinamice sistemice. În organismul uman sau animal anandamidul se găseşte cu precădere în monocitele circulante şi are acţiune vasodilatatoare prin acţiune pe receptorii CB 1. În ciroza experimentală, administrarea anandamidului sau a monocitelor provenind de la şoareci cu ciroza la cei fără ciroză, determină scăderea tensiunii arteriale şi a rezistenţei vasculare sistemice. Acest sistem acţionează independent de vasodilataţia dependentă de endoteliu, NO-mediată, şi ar putea reprezenta o nouă ţintă terapeutică în ciroza hepatică decompensată.

Abstract. Endogenous cannabinoids: a system recent involved in the pathogenesis of the hemodynamic disturbances in liver cirrhosis

Circulating endogenous cannabinoids are recent involved in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction occuring in cirrhosis. Anandamide and 2–arachydonylglycerol are 2 endogenously produced cannabinoids that may affect systemic hemodynamics in addition to other known analgesic, hypothermic and locomotor inhibitory properties. Anandamide, derived mainly from circulating monocytes, interact with CB 1 receptors, with vasodilator activity. In experimental cirrhosis in the rat, administration of anandamide or monocytes from cirrhotic rats to normal rats caused arterial hypotension and reduced systemic vascular resistance. The system operates quite independently from NO-metabolic pathway and could represent a new target for the treatment of decompensated cirrhotic patients.

Descoperirea şi descrierea în organismul uman a receptorilor pentru canabinoizi a sugerat posibilitatea existenţei unor canabinoizi endogeni, produşi în organismul uman sau animal, în condiţii normale sau patologice (1). 2 endocanabinoizi au fost mai bine studiaţi: anandamidul şi 2-arahidonilglicerolul. Aceştia pot avea efecte analgezice, hipotermice, sistemice hemodinamice sau locomotorii inhibitorii. Într-un alt experiment animal recent, se raportase că şocul hemoragic sau administrarea de lipopolizaharide bacteriene (LPZ) stimulează producerea de anandamidă la nivelul monocitului, ceea ce declanşează un marcat efect hipotensor, după inocularea monocitelor la animale de laborator iniţial euvolemice. De aceea, alte studii imaginate de Ros J. sau Fernandez-Rodriguez C.M. şi colaboratorii (2, 3), continuă această ipoteză şi verifică gradul de participare al sistemului canabinoizilor endogeni în homeostazia presiunii arteriale, în ciroza experimentală.

Studiul fiziopatologiei complicaţiilor cirozei hepatice (insuficienţă renală, ruptura varicelor esofagiene, peritonita bacteriană) a arătat că, un important trigger, care contribuie la progresia şi agravarea acestor complicaţii, este disfuncţia cardiocirculatorie cu elementele ei: hipertensiunea portală, hipotensiunea arterială, creşterea debitului cardiac, scăderea rezistenţei vasculare sistemice (2, 4). Deşi în ultimii ani mecanismul discutat în mod primordial se referă la producţia crescută de oxid nitric (NO), noi ipoteze experimentale sunt discutate, într-o manieră multifactorială (4).

În 2002, Ros J. şi colab. demonstrează că monocitele circulante izolate de la şoareci cu ciroză şi ascită produc anandamidă, substanţă care contribuie la apariţia hipotensiunii arteriale în ciroza hepatică.

Studiul a fost efectuat pe două loturi de şoareci Wistar: un lot de control şi un lot la care s-a indus ciroza ascitogenă, experimentală, cu CCl_4. Partea hemodinamică a măsurătorilor a urmărit monitorizarea presiunii în atriul drept, măsurarea debitului cardiac (DC), monitorizarea intraarterială a temperaturii, presiunea arterială medie (PAM), frecvenţa cardiacă (FC). FC şi PAM au fost înregistrate continuu printr-un sistem computerizat, iar DC prin termodiluţie, după administrarea unui bolus de soluţie Ringer în atriul drept.

Rezistenţa periferică totală (RPT) a fost calculată după formula: RPT=PAM/DC. Toţi parametrii hemodinamici au fost măsuraţi în condiţii bazale şi la 10 şi 30 minute după administrarea intravenoasă a unui antagonist al receptorilor CB1, notat cu numele de cod SR141716A, în doza de 3 mg/kgc. Această substanţă este un antagonist selectiv al receptorilor canabinoizilor, cu o afinitate de 1000 de ori mai mare pentru receptorii CB1, decât pentru receptorii CB2 (2). Studii anterioare arătaseră că substanţa SR141716A antagonizează efectele agoniştilor sintetici CB1 şi al canabinoizilor endogeni, precum anandamidul şi arahidonilglicerolul. Pentru a verifica dacă modificările hemodinamice sunt mediate prin acţiune pe receptorii centrali sau pe cei periferici, s-au determinat aceeaşi parametri şi după administrarea substanţei la nivelul ventriculilor laterali, atât la şoarecii de control, cât şi la cei cu ciroză (5).

A doua parte a experimentului a încercat să verifice în ce măsură sistemul monocitelor circulante este implicat în vehicularea şi amplificarea rolului canabinoizilor endogeni. Unele studii anterioare demonstraseră că în timpul şocului hemoragic, celulele circulante produc anandamid (6). Pentru a testa dacă şi monocitele din organismul şoarecilor cu ciroză prezintă astfel de proprietăţi, au fost inoculate monocite provenind de la animalele cu ascită sau de la lotul de control la animalele folosite drept recipient. Deoarece principalul mecanism, acceptat deja în literatura de specialitate, care explică vasodilataţia din ciroza hepatică se referă la hiperproducţia de oxid nitric, celule monocitare de la şoarecii cirotici au fost inoculate la cei consideraţi normali, dar după infuzia cu Nϖ-nitro-L-arginin-metil-ester (L-NAME), comparativ cu parametrii hemodinamici măsuraţi numai după infuzia de L-NAME, fără monocite activate.

Ultima parte a experimentului a realizat izolarea şi confirmarea prin analiză cromatografică a anandamidului la nivelul monocitelor provenite de la şoarecii cirotici.

Endocanabinoizii sunt o familie de substanţe derivate din lipide, iar anandamidul este cel mai cunoscut reprezentant al clasei, care reproduce majoritatea efectelor biologice şi hemodinamice cunoscute la canabinoizii proveniţi din plante, inclusiv extractele de marijuana. De exemplu, administrarea exogenă a anandamidului este urmată de o scurtă perioadă de hipertensiune arterială, urmată de o lungă perioadă de hipotensiune (7). Acest efect vasodepresor este mediat de interacţiunea anandamidului cu receptori centrali şi periferici, cuplaţi cu proteine G, numiţi receptori CB1 (8). De asemenea, anandamidul produce vasodilataţie în teritoriul splanhnic şi renal (9, 10).

Receptorii CB1 au fost identificaţi la nivelul sistemului nervos central şi periferic, dar şi în celulele mezangiale, celulele endoteliale ale aortei, arterele hepatice şi renale. Alături de experimentul prezentat, şi alte studii au demonstrat că mecanismul de acţiune al canabinoizilor endogeni nu are legătură cu activarea sistemului NO-dependent. Anandamidul este produs în anumite condiţii endogene, prin clivarea enzimatică a N-arahidonilfosfatidiletanolaminei de către fosfolipaza D, Ca^{2+}-dependentă, în anumite celule precum neuronii, celule endoteliale din vena ombilicală, leucocite, monocite şi macrofage. Astfel, deşi creşterea intracelulară a calciului este mecanismul principal în promovarea sintezei anandamidului, la ora actuală nu sunt stabilite mecanismele fiziologice care ar putea guverna reglajul acestei sinteze. De aceea, se consideră că sistemul canabinoizilor endogeni intervine numai în guvernarea unor modificări hemodinamice din stări patologice ca şocul hemoragic sau ciroza hepatică, dar nu participă în mod fiziologic la reglajul tensiunii arteriale, în condiţii fiziologice (3).

În concluzie, participarea anandamidei la disfuncţia circulatorie din ciroza hepatică este în curs de elucidare. Blocada receptorilor CB1 la şoarecii cirotici normalizează tensiunea arterială, reduce hipertensiunea portală şi fluxul sangvin mezenteric (11). Aceste rezultate atrag atenţia asupra căii endocanabinoizilor şi a posibităţii utilizării ei în tratamentul cirozei decompensate. Receptori canabinoizi adiacenţi se semnalează şi în circulaţia splahnică. De asemenea, se studiază în prezent efectul imunosupresiv al canabinoizilor, mediat prin receptorii CB2 şi care ar putea contribui la dezvoltarea depresiei sistemului imun, observată în ciroza umană şi experimentală (12).

Bibliografie:

1. Di Marzo V, Endocannabinoids and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance, Biochim Biophys Acta 1998, 1392, 153-175.
2. Ros J, Claria J, To-Figueras J et al, Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat, Gastroenterology 2002, 122, 85-93.
3. Fernandez-Rodriguez CM, Romero J, Petros TJ et al, Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis, Liver International 2004, 24, 477-483.
4. Martin PY, Gines P, Schrier RW, Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis, N Engl J Med 1998, 339, 533-541.
5. Varga K, Wagner JA et al, Platelet and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension, FASEB J 1998, 12, 1035-1044.
6. Wagner JA, Varga K, Ellis EF et al, Activation of peripheral CB1 receptors in hemorrhagic shock, Nature 1997, 390, 518-521.
7. Dewey WL, Cannabinoid pharmacology, Pharmacol Rev 1986, 38, 151-178.
8. Felder CC, Glass M, Cannabinoid receptors and their endogenous agonists, Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998, 38, 179-200.
9. Garcia N, Jarai Z et al, Systemic and portal hemodynamic effects of anandamide, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001, 280, G14-G20.

10. Deutsch DJ, Goligorsky MS et al, Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney, J Clin Invest 1997, 100, 1538-1546.
11. Batkai S, Jarai Z et al, Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis, Nat Med 2001, 7, 827-832.
12. Wagner JA, Varga K et al, Mesenteric vasodilation mediated by endothelial anandamide receptors, Hypertension 1999, 33, 429-434.

DUREREA MUSCULARĂ FIZIOLOGICĂ DIN EFORT FIZIC -- PHYSIOLOGICAL MUSCLE PAIN RELATED TO EFFORT

Simona Tache, Luciana Stănilă

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Exerciţiile ce necesită un efort mai mare sunt asociate cu durere, durere ce se poate prezenta sub două forme: crampe musculare, care apar dintr-o dată şi durează câteva secunde, şi întinderi musculare. După momentul apariţiei durerii musculare în raport cu efortul , distingem două categorii: 1) durere ce apare în timpul sau imediat post efort; 2) durere musculară ce debutează mai târziu, în ziua următoare sau chiar la câteva zile după exerciţiile efectuate.

Durerea ce urmează exerciţiilor intense s-a descris a fi mai severă în regiunea joncţiunii tendo-musculare.

Mialgia fiziologică de efort este cauzată de trei tipuri de factori: mecanici, biochimici şi termici ce stimulează algoreceptorii musculari.

Durerea ce apare în cursul efortului este dată de un complex de factori: acizi, mai ales acidul lactic, ioni, proteine şi hormoni.

În ceea ce priveşte crampele musculare din timpul exerciţiilor, acestea sunt considerate ca un rezultat al dezechilibrului electrolitic (pierdere de sodiu, potasiu, calciu şi magneziu). Concentraţia scăzută de magneziu este asociată cu creşterea excitabilităţii sistemului nervos.

În ciuda faptului că apariţia durerii musculare este destul de frecvent asociată cu efortul fizic, cauza exactă a acestei dureri rămâne un mister.

Abstract

Exercise requiring significant effort is often associated with pain, pain which is presented in two forms: muscle cramps that can onset suddenly and last for several seconds and muscle strain. After the moment of appearance this muscle pain related to exercise can be divided into two categories: 1) pain that occurs during or immediately following exercise; 2) delayed onset muscle soreness in next day and possibly for several days following exercise.

Pain or soreness following excentric exercise, particulary the element of muscle tenderness, has often been reported to be most severe in the region of the muscle tendon junction.

Physiological myalgia related to effort is caused by three types of factors: mechanical, chemical and thermic, which stimulate the muscle's algoreceptors.
Pain perceived during exercise is considered to result from a combination of factors including acids (first of all lactic acid), ions, proteines and hormones.

Concerning the muscle cramps during exercise is commonly assumed as result of fluid electrolyte imbalance (loss of sodium, potassium, calcium and magnesium). Low magnesium concentration is associated with increased irritability of the nervous system.

Despite of common occurence of pain associated with exercise, the exact cause of these pains remains a mistery.

RECEPTORUL KYOTORFINIC – IMPLICAREA ÎN PROCESUL ALGEZIC

Irina M. JABA, Liliana TARŢĂU, Bogdan TAMBA, Georgios MANOLIDIS, Decebal VASINCU, Adriana NEGRU, Ostin C. MUNGIU

Disciplina de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie, UMF „Gr. T. Popa” Iaşi

Introducere

Kyotorphin-ul (Tyr-Arg) este un neuropeptid endogen eliberator de metionin-enkefalină (peptid opioid endogen cu proprietăţi analgezice) la nivel cerebral. Este sintetizat de kyotorphin-sintetază din arginină şi tirozină. Acest dipeptid prezintă efecte opioid-like, inclusiv efectul analgezic. Aceste efect este blocat de administrarea subcutanată de naloxon, dar si de naltrindole, un antagonist selectiv al receptorului delta opioid (antagonist enkefalinic), şi de D-arginină .

Kyotorphin-ul se leagă de *receptori specifici*, despre care s-a demonstrat că sunt cuplaţi cu proteine G de tip inhibitor. Acţiunea sa este mediată prin creşterea intracelulară a concentraţiei ionilor de calciu la nivelul terminaţiilor nervoase.

Din această perspectivă, s-a studiat efectul asupra nocicepţiei la administrarea aminoacizilor componenţi ai kyotorphinului

Material şi metodă

Animale de experienţă. Toate procedeele experimentale folosite în acest studiu au fost în strictă concordanţă cu reglementările etice internaţionale. Crescătoria de animale a Laboratorului Central de Testare a Medicamentului al Universităţii de Medicină şi Farmacie “Gr. T. Popa” din Iaşi a pus la dispoziţie şobolani Wistar, masculi adulţi, cu greutatea medie de 275-300g. Animalele au fost menţinute intr-o cameră cu temperatura controlată ($21^0C \pm 2^0C$) cu un ciclu de 12 ore/12 ore lumină/întuneric, 1 şobolan per cuşcă. Animalele au fost lăsate să se acomodeze cel puţin 24 de ore înainte de testare, cu acces nelimitat la apă şi mâncare.

Substanţe. Pentru a evalua la nivel spinal posibilul rol al aminoacizilor precursori de kyotorphin în procesarea nociceptiva s-a examinat pe loturi diferite (8 sobolani/lot) efectul administrarii intratecale (i.t.) a urmatoarelor substante:

- L-arginina, precursor de kyotorphin şi de oxid nitric (i.t. 1 mg/sobolan)
- D-arginină (i.t. 1 mg/sobolan), citată ca fiind antagonist de receptor kyotorphinic.
- Asociatie de L-arginină cu D-arginină in dozele mai sus mentionate.
- L-tirozina, precursor de kyotorphin (i.t. 1 mg/sobolan)
- Asociatie de L-tirozină cu D-arginină in dozele mai sus mentionate

- Asociatie de L-tirozină (i.t. 1 mg/sobolan) sau L-arginină (i.t. 1 mg/sobolan) cu naloxon 1mg/kg s.c.
- Tyr-D-Arg, dipeptid analog de kyotorphin (i.t. 0,5 mg/şobolan).
- Lot martor – ser fiziologic in volum egal i.t.

Metode.

Cateterizarea intratecală. Pentru administrarea intratecală s-a procedat la montarea unor catetere intratecale prin folosirea unei tehnici modificate după Yaksh şi Rudy. (10,14) Cateterele utilizate au fost tuburi Silastic (diametru intern 0,4mm, diametru extern 0,8mm) cu un volum mort de 20µl. Cateterele prezentau o lungime totală de 14cm, din care 2 cm s-au inserat în spaţiul intratecal la nivelul T13-L1. Şobolanii au fost anesteziaţi înainte de implantare prin administrarea de cloralhidrat (75mg/şobolan). Cateterul a fost fixat prin sutură la planul osos şi muscular. Şobolanii care prezentau orice semn de deficit neurologic sau motor au fost excluşi din studiu. După definitivarea testelor, poziţia cateterelor a fost verificată la fiecare animal prin examinarea post-mortem a măduvei spinale. Substanţele au fost dizolvate într-un volum de 5µl ser fiziologic steril urmat de injectarea a 20 µl de ser fiziologic simplu care să asigure spălarea cateterului. S-a asigurat un interval de timp de 2-3 zile de revenire după tehnica operatorie.

Testarea antinociceptivă. Date recente din literatură au demonstrat că un model pe şobolan cu cateter implantat intratecal trebuie utilizat pentru testarea unor efecte analgezice ale unor substanţe active la maxim 2-3 zile de la cateterizare. S-a demonstrat că pe acest model de cateterizare intratecală şobolanii prezintă o reacţie locală bine definită, semnificativă din punct de vedere farmacocinetic şi farmacodinamic, la 2-6 zile după implantarea cateterului. Examenul histologic a evidenţiat o reacţie inflamatorie în jurul cateterului, observată cel mai devreme la 4 ore post cateterizare şi care devine severă, cu instalarea unei fibroze pericateter, după 2-3 zile.

S-a asigurat un interval de timp de 2-3 zile de revenire după tehnica operatorie de implantare a cateterului intratecal. S-a investigat efectul analgezic al substanţelor în condiţiile stimulării nociceptive prin mecanism atât termo- (testul hot-plate şi plantar), cât şi mecano-algezic, pe loturi de câte 8 şobolani pentru fiecare metodă.

Testul plantar. Şobolanii au fost lăsaţi să se acomodeze timp de 5 minute înainte de determinare. La nivelul labei posterioare a animalului, pe faţa dorsală, se aplică o sursă de energie radiantă de intensitate constantă. Intervalul de timp cât animalul îşi menţine laba în dreptul spotului termic este înregistrat de un cronomentru automat, care se opreşte în momentul când animalul îşi retrage laba ca răspuns la stimulul termic nociceptiv.

Testul algezimetric. S-a realizat cu ajutorul unui algezimetru Ugo-Basile. Algezimetrul aplică o forţă lineară crescătoare (16g/sec) la nivelul labei posterioare, între metatarsienele al treilea şi al patrulea, până în momentul în care şobolanul îşi retrage laba. În cazul administrării intratecale, testele plantar şi algezimetric au fost realizate înainte de administrarea substanţelor (momentul 0) şi apoi la intervale de timp de 5, 10, 15, 30, 45 şi 60 de minute de la administrare.

Analiza datelor. Datele obţinute au fost comparate cu rezultatele obţinute în aceeaşi zi la loturile martor. Tratamentele care au determinat o creştere semnificativă a timpului de latenţă în testele de nocicepţie termică sau mecanică au fost considerate ca având potenţial antinociceptiv. Analiza statistică a rezultatelor a fost realizată prin metoda ANOVA one waz urmată de testele post-hoc Bonferroni (pentru comparaţii multiple) şi Student-Newman-Keuls (pentru omogenitatea loturilor). Pentru toate testele valorile coeficientului *p* mai mici decât 0,05 au fost utilizate pentru a indica o diferenţă statistic semnificativă.

Rezultate şi discuţii

Administrarea intratecală a argininei determină creşterea semnificativă a latenţei de răspuns la stimulul nocieptiv mecanic în **testul algezimetric**.

Administrarea de L-tirozină sau de Tyr-D-Arg determină un efect analgezic semnificativ la testul algezimetric. Analgezia indusă de dipeptidul agonist de receptor kyotorphinic este semnificativ mai intensă decât efectul obţinut la administrarea de tirozină sau arginină.

Efectul antinociceptiv al celor doi aminoacizi se instalează la zece minute de la administrarea intratecală a substanţelor şi se menţine la valori semnificative ale antinocicepţiei până la 30-45 de minute de la injectare. Efectul antinociceptiv al argininei, deşi de intensitate mai mică decât cel obţinut prin administrarea de tirozină, se menţine o perioadă mai lungă de timp (până la 45 de minute).

Naloxonul si D-Arg blochează efectul L-argininei şi analogului de kyotorphin, ceea ce dovedeşte că acţiunea antinociceptivă a argininei este mediată prin intermediul sistemului kyotorfinic.

În cazul tirozinei însă, efectul antinociceptiv este blocat numai de coadministrarea cu naloxon, nu şi de asocierea cu D-arginină (antagonistul competitiv de receptor kyotorfinic), ceea ce dovedeşte că acţiunea analgezică a tirozinei este mediată doar prin intermediul receptorilor opioizi clasici.

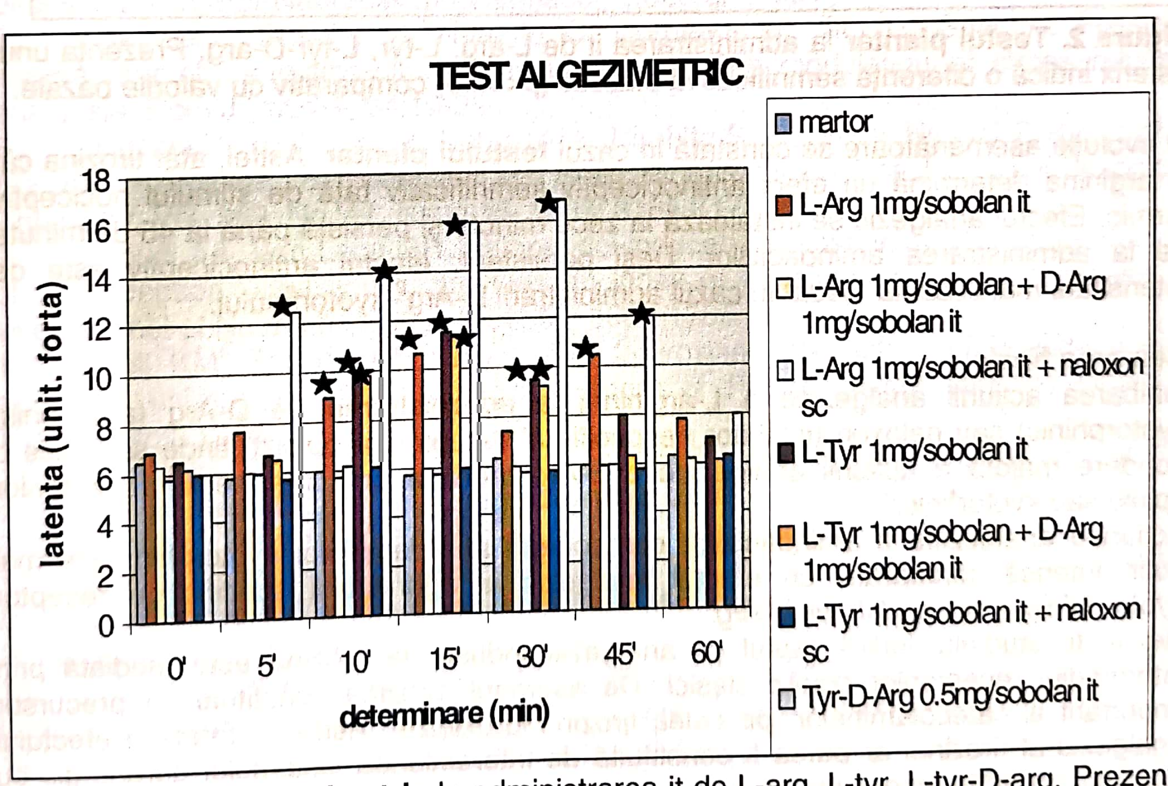


Figura 1. Testul algezimetric la administrarea it de L-arg, L-tyr, L-tyr-D-arg. Prezenţa unui asterix indică o diferenţă semnificativă statistic (p<0.05) comparativ cu valorile bazale.

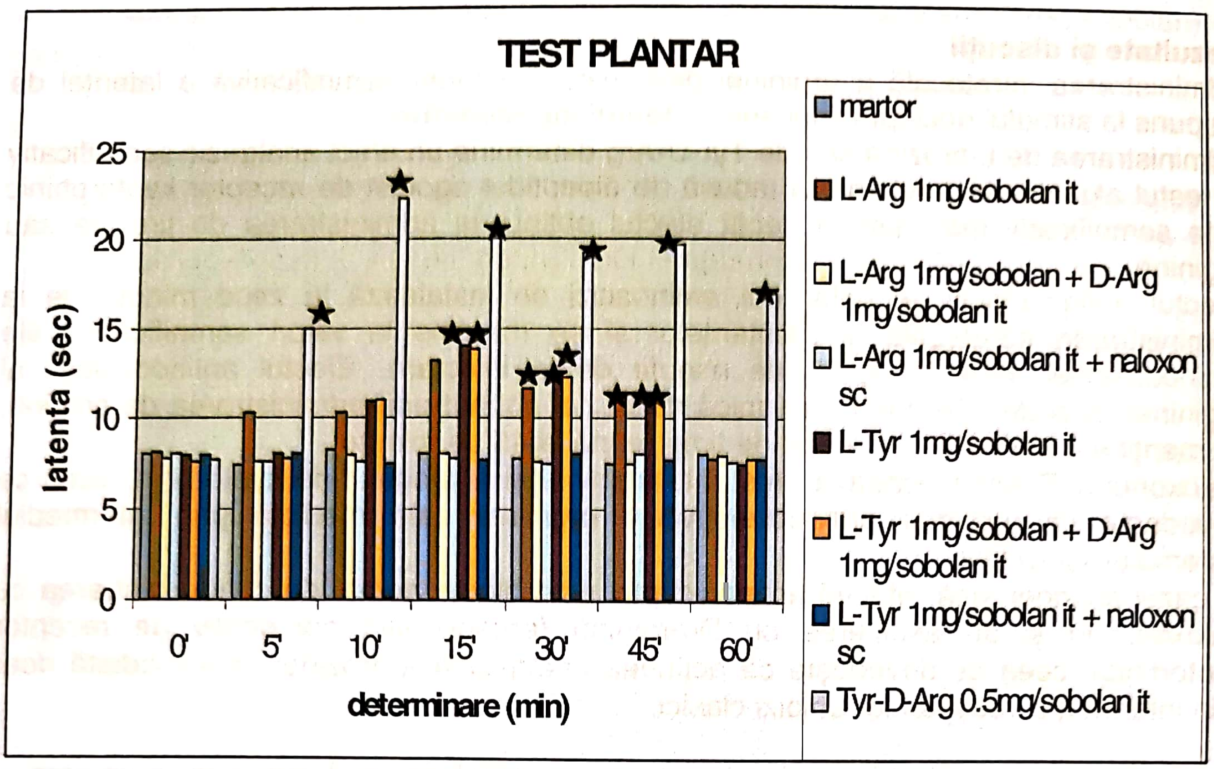


Figura 2. Testul plantar la administrarea it de L-arg, L-tyr, L-tyr-D-arg. Prezenţa unui asterix indică o diferenţă semnificativă statistic ($p<0.05$) comparativ cu valorile bazale.

O evoluţie asemănătoare se constată în cazul **testului plantar.** Astfel, atât tirozina cât şi arginina determină un efect antinociceptiv semnificativ faţă de stimulul nociceptiv termic. Efectul analgezic se instalează la zece minute şi persistă până la 45 de minute de la administrarea aminoacizilor. Deşi persistent, efectul antinociceptiv este de intensitate mai scăzută decât în cazul administrării D-Arg^2-kyotorfinului.

Remarce finale

Inhibarea acţiunii analgezice a L-argininei la administrarea de D-Arg (antagonist kyotorphinic) sau naloxon (inhibitor nespecific al receptorilor opioizi) tinde să indice o pondere majoră a acţiunii analgezice a *L-Arg* mediată prin intermediul receptorilor opioid sau kyotorfinic.

Actiunea analgezică a aminoacizilor componenţi ai dipeptidului kyotorphin este mai putin intensă comparativ cu efectul analgezic al agonistului specific de receptor kyotorphinic – *dipeptidul Tyr-D-Arg.*

Rezultate studiului indică faptul că analgezia indusă de tirozină este mediată prin intermediul receptorilor opioizi clasici. De asemeni, tirozina constituie un precursor important al catecolaminelor, pe calea tirozin-hidroxilazei. Astfel, o faţetă a efectului analgezic al tirozinei ar putea fi constituită de interacţiunea sistemului adrenergic cu sistemul opioid în modularea durerii.

L-arginina, ca precursor de NO, administrată în doze fiziologice, cu unul sau două ordine de mărime mai mici decât dozele administrate în acest studiu, determină un efect pronociceptiv semnificativ.

Administrarea argininei în dozele mari utilizate de acest studiu a indus un slab efect antinociceptiv. Deoarece asocierea L-argininei cu L-NAME, un inhibitor neselectiv de NO sintază, determină creşterea efectului antinociceptiv al argininei, se pare că posibilele efecte pro-nociceptive ale argininei, mediate prin cascada NO sintază/NO/GMP ciclic sunt compensate de efectul analgezic al L-argininei pe calea agmatinei sau kyotorphinului.

Bibliografie

1. Abacioglu N, Tunçtan B, Akbulut E, Cakici I, Participation of the components of L-arginine/nitric oxide/cGMP cascade by chemically-induced abdominal constriction in the mouse, Life Sci, 2000, 67(10):1127-37
2. Barjavel MJ, Thorat SN, Bhargava HN, Enhancement of kappa-opioid receptor agonist-induced analgesia by L-tyrosine and L-tryptophan, European Journal of Pharmacology, 1994, 258:173-178
3. Bhargava HN, Bian JT, Effects of acute and chronic administration of L-arginine on the antinociceptive action of morphine-6-beta-D-glucuronide, Pharmacology, 1997, (4)55:165-72
4. Bhargava HN, Bian JT, Kumar S, Mechanism of attenuation of morphine antinociception by chronic treatment with L-arginine, J Pharmacol Exp Ther, 1997, 281:707-12
5. Bian JT, Bhargava HN, Effect of chronic administration of L-arginine, NG-nitro-L-arginine or their combination on morphine concentration in peripheral tissues and urine of the mouse, Gen Pharmacol, 1998, (5)30:753-7
6. Harima A, Shimizu H, Takagi H, Analgesic effect of L-arginine in patients with persistent pain, Eur Neuropsychopharmacol, 1:529-33, 1991
7. Haulica I, Busuioc A, Neamtu C, Dorneanu V, Titu G, Spac A, Possible involvement of L-arginine-nitric oxide pathway in the modulation of stress-induced analgesia, Rom J Physiol, 34:19-24
8. Hiroshi U, Yoshishiro Y, Nobuyuki F, Hirohito S, Akihiro N, Hiroshi T, *Kyotorphin (Tyrosine - Arginine) Synthetase in Rat Brain Synaptosomes*, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 262, No. 17, issue 15, 1987: 8165-8173
9. Houdi AA, Van Loon GR, Haloperidol-induced increase in striatal concentration of the tripeptide, Tyr-Gly-Gly, provides an index of increased enkephalin release in vivo, Journal of Neurochemistry, 1990, 54: 1360-1366
10. Hull KM, Tolland DE, Maher TJ, L-tyrosine potentiation of opioid-induced analgesia utilizing the hot-plate test, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 269(3): 1190-1195
11. Iwamoto ET, Marion L, Pharmacologic evidence that spinal muscarinic analgesia is mediated by an L-arginine/nitric oxide/cyclic GMP cascade in rats, J Pharmacol Exp Ther, 1994, 271:601-8
12. Jaba IM, Vasincu D, Neamțu C, Mungiu OC, *Implicarea enantiomerilor tirozinei în procesul algezic,* Textele Lucrarilor, Ziua Medicamentului Ed a-XII-a, Infomedica 2003, 5(111)bis:157-160.
13. Kamei J, Iwamoto Y, Misawa M, Nagase H, Kasuya Y, Antinociceptive effect of L-arginine in diabetic mice, Eur J Pharmacol,1994, (1/2) 254:113-7
14. Kawabata A, Iwatsubo K, Takaya S, Takagi K, Central antinociceptive effect of L-ornithine, a metabolite of L-arginine, in rats and mice., Eur J Pharmacol, 1996, 296:23-31
15. Kawabata A, Manabe S, Takagi H, Comparison of antinociception induced by supraspinally administered L- arginine and kyotorphin, Br J Pharmacology, 1994, 112:817-822
16. Kawabata A, Nishimura Y, Takagi H, L-leucyl-L-arginine, naltrindole and D-arginine block antinociception elicited by L-arginine in mice with carrageenin-induced hyperalgesia, Br J Pharmacol, 1992, (4)107:1096-101

TEHNICI NON-FARMACOLOGICE MODERNE IN TRATAMENTUL DURERII CRONICE: STIMULAREA NERVULUI VAG (VNS) SI STIMULAREA MAGNETICA TRANSCRANIANA (TMS) - NON-PHARMACOLOGICAL NEW TECHNIQUES FOR CHRONIC PAIN RELIEF: VAGAL NERVE STIMULATION AND TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION.

Catalina Bohotin, V Bohotin, C.D.Popescu, O.C. Mungiu

Universitatea de Medicina si Framacie "Gr.T.Popa" Iasi.

Rezumat

Durerea neuropata rezistenta la terapia medicamentoasa reprezinta o problema majora de sanatate publica atit din punct de vedere al costurilor directe si indirecte cit si din punct de vedere al calitatii vietii. In ciuda existentei a numeroase medicamente analgezige, durerea nu este inca pe deplin controlata (durere refractare la tratament).

Stimularea nervului vag (VNS) respectiv stimularea magnetica transcraniana (TMS) suntdoua metode moderne, non-farmacologice, de tratament adjuvant al durerri refractare.

VNS se realizeaza prin aplicarea a doi electrozi pe nervul vag sting, conectati la un generator implantat subcutnata. Parametrii de stimulare modificati prin intermediul unui magnet extern, permit stimularea nervului cu diferite frecvente si amplitudini. Functii de parametrii utilizati VNS poate creste sau scade pragul perceptiei dureroase. Mecanismul exact al efectului antinociceptiv nu este cunoscut dar la pacientii epileptici tratati cu VNS s-a remarcat activarea unor arii corticale implicate in modularea durerii.

TMS, foloseste principiul inductiei electromagnetice in scopul producerii unei depolarizari focale la nivel cortical, fenomen responsabile de modularea plasticitatii cerbrale. Studiile actuale demonstreaza ca TMS aplicat atit asupra cortexului senzitivo-senzorail dar si asupra altor arii corticale este capablil prin conexiuni cortico-subcortico-corticale sa diminueze perceperea durerii fiind astfel considerata o alternativa in terapia dureri cronice

Abstract

Drug resistant neuropathic pain represent a major problem of public health, as a result of huge direct and indirect economic cost and dramatic reduce of quality of life.

Despite the large number of analgesic drugs, their efficacy, the tolerance induce effect and multi-drug interaction make that the pharmacological control in pain is far to be perfect. We will present two non-pharmacological treatments for pain: Vagus Nerve Stimulator (VNS) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS).

VNS: Two spinal electrodes are implanted around the left vagus nerve within the carotid sheath, which are connected to an infraclavicular generator pack. A programmable stimulator may be programmed in advance to stimulate at regular times or upon demand by the use of a hand held magnet over the stimulator. According with parameters VNS could increase pain threshold and decrease the pain perception.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new technology which uses electromagnetic principles to produce small electrical currents in the cortex. The technique is noninvasive and is largely used for depression. Evidence indicates that TMS can produce plastic changes in the CNS which are observable at both the cellular and physiological levels. Repetitive TMS can provide short-term or long-term relief in chronic pain.

OPIOIZII ÎN PRACTICA OBSTETRICALĂ CURENTĂ

Lazăr Tudor, Elena Mihălceanu

Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie „Cuza Vodă” Iaşi

Melzack şi colab. în 1981 folosind chestionarul Mc.Gill asupra durerii apreciază că durerea la naştere este una din cele mai severe din experienţa umană şi este comparată cu amputaţia unui deget. Această durere necesită terapie, iar tratamentul în acest moment este deosebit de diversificat.

Opioizii cel mai frecvent utilizaţi astăzi în practica clinică sunt: mialginul (petidină), fortral (pentazocină) şi fentanyl, iar căile de administrare diverse: im, iv, subarahnoidian şi peridural.

Analgezicele opioide işi exercită acţiunea prin intermediul receptorilor opioizi: □, □ şi □ situaţi pre şi postsinaptic în SNC şi în ţesuturile periferice. Activarea acestor receptori de către liganzii endogeni (enkefaline, endorfine şi dinorfine) produce efecte antinociceptive. Receptorii mu mediază cele mai multe dintre efectele clinice ale compuşilor morfin-like şi reprezintă principalul receptor opioid responsabil pentru analgezia supraspinală şi spinală[1].

Mialginul rămâne opioidul cel mai utilizat în practica obstetricală deşi administrarea sa se asociază cu depresia SNC şi a respiraţiilor neonatale. La 90 de min de la administrarea iv petidina traversează bariera placentară.

Este un opioid sintetic, agonist pe mu si kappa. Petidina are şi proprietăţi anestezice locale. Administrat perimedular inhibă conducerea impulsurilor nociceptive şi produce analgezie. Aceste proprietăţi o recomandă pentru administrarea peridurală şi subarahnoidiană în obstetrică. Este singurul opioid cu asemenea proprietăţi.

Fentanylul este un opioid sintetic care datorită liposolubilităţii extrem de mari traversează uşor membranele biologice şi este preluat rapid de ţesuturile bogat perfuzate. După administrarea iv efectul este rapid şi durata este scurtă (20-30min).

Poate fi folosit în analgezia la naştere acolo unde există contraindicaţii ale analgeziei peridurale păstrând dezavantajele opioizilor iv[3].

Cea mai frecventă utilizare a fentanylului este de supliment analgezic în cursul anesteziei generale. Opioidele administrate central neuraxial acţionează asupra receptorilor specifici din substanţa gelatinoasă a coarnelor posterioare ale măduvei realizând analgezie segmentară. Analgezia nu se însoţeşte de bloc motor sau simpatic. Opioizii sunt utilizaţi numai în prima perioadă a naşterii. Fentanylul în doză de 150-200□g peridural asigură analgezie pentru 60-100min cu debut în 5-10 min.

Concluziile studiilor asupra opioizilor ca agent unic de analgezie pentru naştere este că acesta nu asigură o analgezie satisfăcătoare în acord cu progresia mecanismului de naştere.

Administrarea opioizilor subarahnoidian are unele avantaje: se pot administra rapid asigurând un onset scurt al analgeziei. Dezavantajul este administrarea în doză unică, necorelată cu intensificare durerii intrapartum.

Dozele administrate subarahnoidian sunt pentru fentanyl 10-20mg cu debut în mai puţin de 5 min şi durată de 60-90 min, iar pentru mialgin doza subarahnoidiană este de 10mg cu debut în mai puţin de 5 min şi durată de 60-90 min.

În aceste condiţii se asociază opioidul unei cantităţi de anestezic local. Acestă combinaţie oferă o analgezie de calitate superioară.

În obstetrică necesitatea scăderii dozelor de anestezic local este motivată de instalarea blocului motor indus de acesta, care poate produce prelungirea perioadei a doua a naşterii şi absenţa colaborării pacientei crescând incidenţa manevrelor instrumentale pentru rezolvarea naşterii (aplicaţie de forceps, vacum extractor). Pentru a evita neajunsul blocului motor, menţinând calitatea analgeziei s-au asociat la anestezicele locale opioizi agonişti pe receptorii mu (fentanyl, mialgin) si k (fortral).

Avantajele acestei asocieri sunt următoarele:

- scăderea dozei totale de anestezic local
- scăderea intensităţii blocului motor
- prevenirea frisonului
- creşterea satisfacţiei parturientei
- scăderea concentraţiei plasmatice a anestezicului local la făt

Modalitaţi practice de utilizare

Mialginul poate fi utilizat pentru analgezie la naştere în doză de 50-100mg im având grijă ca timpul estimat până la naştere să fie sub 1 ora sau peste 4 ore. În anestezia generală este folosit ca supliment analgezic după pensarea cordonului ombilical şi în rahianestezie pentru operaţia cezariană şi în analgezia postoperatorie.

Fentanylul: se foloseşte în protocolul de analgezie la naştere în combinaţie cu anestezicul local în administrare peridurală. Doza folosită în practica clinică este de 200□g asociat cu bupivacaină 0,25%. Studiile clinice au arătat că această combinaţie este echivalentă din punct de vedere analgezic cu ropivacaină 0,2%[2]. În analgezia peridurală pentru operaţia cezariană doza de fentanyl este de 100□g alături de anestezicul local 20ml pentru a scădea onsetul acestuia din urmă. De asemenea se foloseşte în schema de anestezie generală ca supliment analgezic

Fortralul este mai puţin folosit ca analgetic pentru naştere din cauza tehnicilor de analgezie peridurală mai sigure si tot mai accesibile. Este încă folosit în secvenţializarea anesteziei generale pentru cezariană la sfârşitul acesteia şi apoi în analgezia postoperatorie.

Opioizii raman o alernativa valoroasa in analgezia la nasterea naturala si in situatiile in care exista contraindicatii ale analgeziei peridurale. Sunt inclusi in schemele de anestezie la operatia cezariana.

Bibliografie

1. Mungiu OC şi colab – Tratat de algeziologie, p45-50, ed. Polirom 2002
2. Parpaglioni R, Capogna G, Celleno D. A comparison between low-dose ropivacaine and bupivacaine at equianalgesic concentrations for epidural analgesia during the first stage of labor. Int J Obstet Anesth 2000; 9: 83–6
3. Ratnet EF – Intravenous Opiates - An Alternative For Labor Analgesia, CSA Bulletin nov-dec 1998

STUDIU FARMACOEPIDEMIOLOGIC ASUPRA PRESCRIERII DE ANALGEZICE LA AMBULATORUL POLICLINIC AL JUDEŢULUI GALAŢI

Liliana Pavel*, Liliana Tarţău**, Ostin C. Mungiu**

* Dispensarul Policlinic Judeţean Galaţi
** Disciplina de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie, UMF "Gr.T. Popa" Iaşi

Introducere

Atât durerea viscerală acută cât şi cea cronică exercită influenţe negative asupra stării generale a pacientului, asupra stării psihice, a vieţii de familie, a activităţilor sociale şi profesionale. Ea este constatată şi tratată de către diverşi specialişti, care frecvent prezintă abordări diferite în ceea ce priveşte managementul său. Acest fapt are ca rezultat adesea un tratament nesatisfăcător al durerii viscerale. Revenirea la starea normală a pacientului care a suferit de durere, este lentă şi destul de dificilă, de cele mai multe ori producând modificări dramatice ale calităţii vieţii sale. Toate aceste situaţii au ca repercusiune afectarea costurilor sociale.

Obiectivele medicului sunt acelea de a găsi cele mai eficiente scheme terapeutice, individualizate pentru fiecare pacient, care să aibă ca rezultat, îmbunătăţirea calităţii vieţii, pentru o bună integrare în familie şi societate.

Date din literatură arată faptul că un management corect al durerii se realizează în conformitate cu scara analgezică propusă de OMS, care are o deosebită utilitate deoarece argumentează pe considerente fiziopatologice, raţionamentul unei terapii graduale, cu justificarea opţiunii farmacologice în funcţie de intensitatea durerii şi de răspunsul terapeutic. (Tarţău L., 2004) Prevenirea apariţiei, precum şi tratamentul agresiv al durerii va avea beneficii semnificative pentru pacient, contribuind la revenirea rapidă şi scurtarea perioadei de spitalizare.(Cristea I., 1996)

Managementul durerii acute presupune în cele mai multe cazuri utilizarea analgezicelor şi coanalgezicelor eficace pentru o perioadă scurtă de timp, în asocieri corespunzătoare treptei de terapie. (Mungiu O.C., 2002) Administrarea analgezicelor în durerea acută se va face cu mare precauţie, deoarece există riscul mascării simptomelor şi/sau semnelor utile pentru stabilirea diagnosticului în unele urgenţe medico-chirurgicale. (Beers M.H. et al., 1999) (Burkiel K.J. 1996)

Scopul studiului: cercetări farmacoepidemiologice asupra prescrierii medicale de analgezice în judeţul Galaţi.

Material şi metodă:

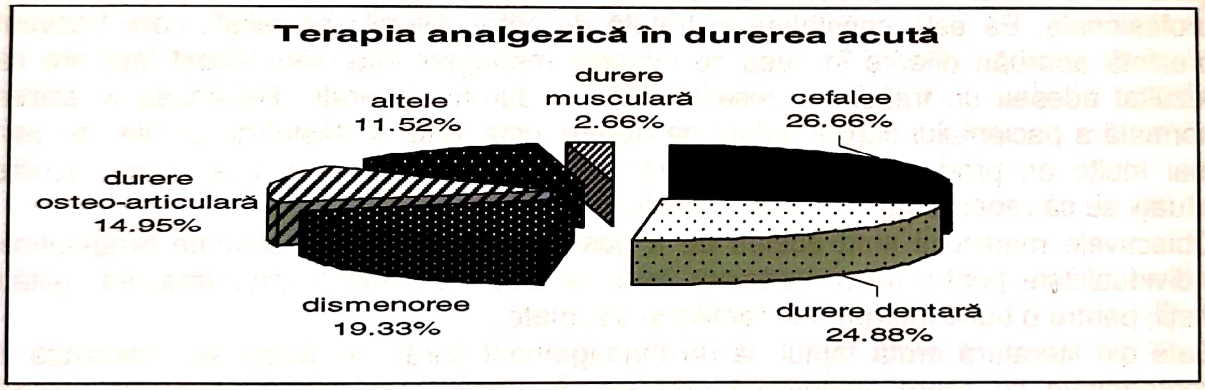
Acest studiu face parte dintr-o investigaţie mai largă care urmăreşte monitorizarea consumului de analgezice în masa populaţiei, în diferite judeţe din Moldova. Studiul s-a desfăşurat pe parcursul anului 2005 la ambulatorul policlinic al judeţului Galaţi şi a implicat participarea celor 30 de medici de familie care deservesc această unitate sanitară. Aceştia au completat un chestionar în care au indicat analgezicele prescrise pacienţilor care au solicitat asistenţă medicală pentru diferite tipuri de durere acută. S-a apelat la medicii de familie deoarece aceştia reprezintă veriga primară a asistenţei sanitare şi aceştia pot monitoriza mult mai exact prescrierea de analgezice pacienţilor care solicită consultaţii pentru diferite afecţiuni însoţite de durere.

În chestionarul pus la dispoziţia medicilor au fost incluse toate clasele de analgezice antipiretice şi antiinflamatoare nesteroidiene cunoscute, atât cele clasice, cât şi cele moderne introduse recent în terapie. La sugestia medicilor care au completat chestionarul, acesta a fost modificat prin excluderea compuşilor care nu s-au prescris niciodată în schemele de tratament ale durerii în special datorită absenţei lor din farmacii.

În acest chestionar au fost indicate principalele afecţiuni însoţite de durere acută cu diverse localizări, în special pe baza raportărilor lunare şi trimestriale a patologiei prezente la cabinetul medical. Datele obţinute din analiza chestionarelor au fost prelucrate statistic şi rezultatele au fost reprezentate grafic.

Rezultate şi discuţii:

1. Distribuţia procentuală a afecţiunilor care necesită tratament analgezic



Analiza chestionarelor a evidenţiat că cele mai frecvente tipuri de durere pentru care medicii de familie din ambulatoriul policlinic al judeţului Galaţi au prescris medicaţie analgezică sunt: cefaleea de diferite cauze, durerea dentară, durerea colicativă, durerea din dismenoree, durerea musculară, durerea posttraumatică.

De menţionat este faptul că cefaleea şi durerea dentară reprezintă peste jumătate din cazurile pentru care medicii au prescris analgezice.

Interesant este faptul că deşi durerea din dismenoree este un simptom care aparţine exclusiv sexului feminin, acest tip de durere are o pondere de aproximativ o cincime din afecţiunile însoţite de durere, pentru care medicii prescriu analgezice.

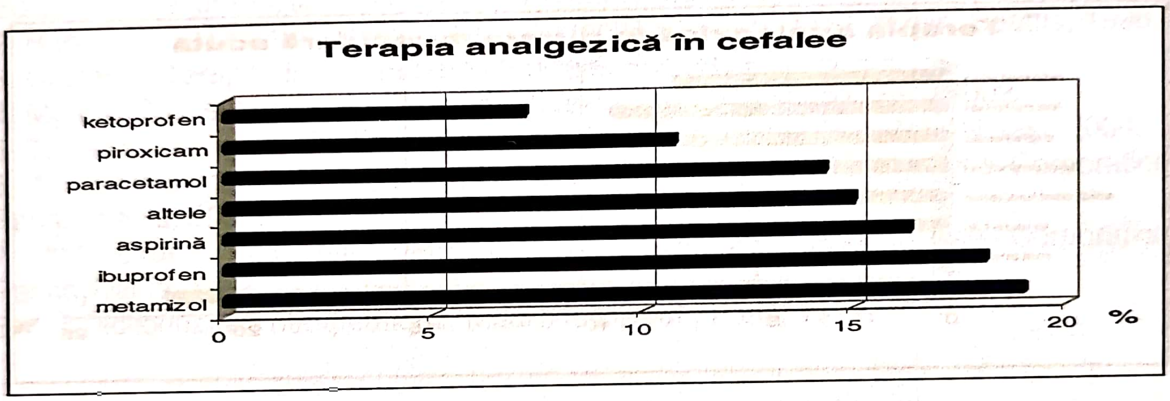
Durerea colicativă (biliară, renală, abdominală) deţine o pondere de doar aproximativ 14% din afecţiuni ce necesită prescriere de analgezice. Acest procent redus poate fi pus pe de o parte, pe seama caracterului supraacut de manifestare fără nici un prodrom, care ar putea anunţa-o, obligând pacientul fie să utilizeze imediat analgezice fără consultaţie şi prescripţie medicală, fie să se prezinte direct la unităţile de primire urgenţe şi pe de altă parte pe seama faptului că este posibil ca medicii să fi indicat doar terapie coanalgezică (ex. spasmolitică) deosebit de eficace în acest tip de durere viscerală.

2. Medicaţia analgezică recomandată de medicii de familie de la ambulatorul policlinic Galaţi în diferite tipuri de durere acută

Un fapt îngrijorător constatat este acela că în tratamentul durerii acute predomină utilizarea metamizolului, analgezic care prezintă efecte adverse severe în special cele legate riscul producerii agranulocitozei. Trebuie menţionat faptul că în foarte multe ţări el nu a fost aprobat pentru utilizare niciodată (ex. Statele Unite, Canada), iar în altele a fost scos din uz (ex. Suedia, Austria); (Tarţău L., 2004)

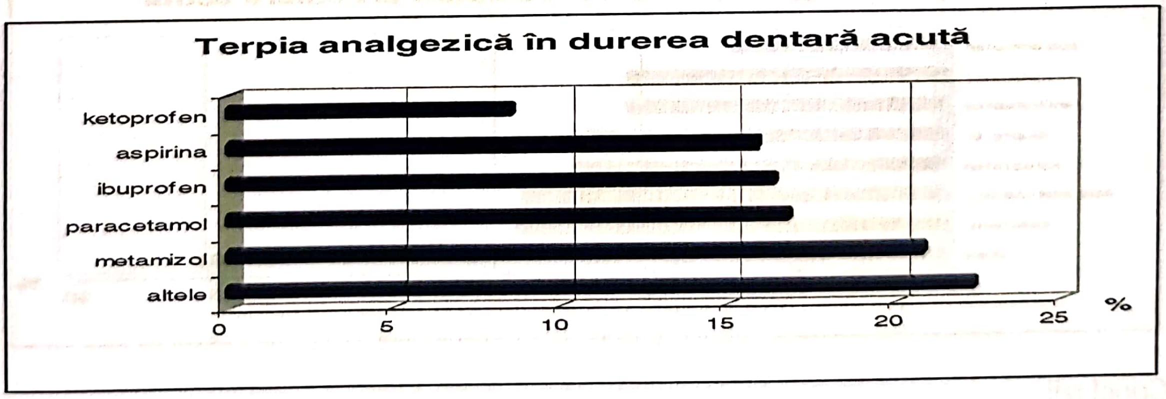
2.1. Terapia analgezică în cefalee

Principalele analgezice indicate de către medicii de familie pentru tratamentul cefaleei sunt metamizol (18,88%), ibuprofen (18%), acid acetilsalicilic (16,22%) şi acetaminofen (14,22%).



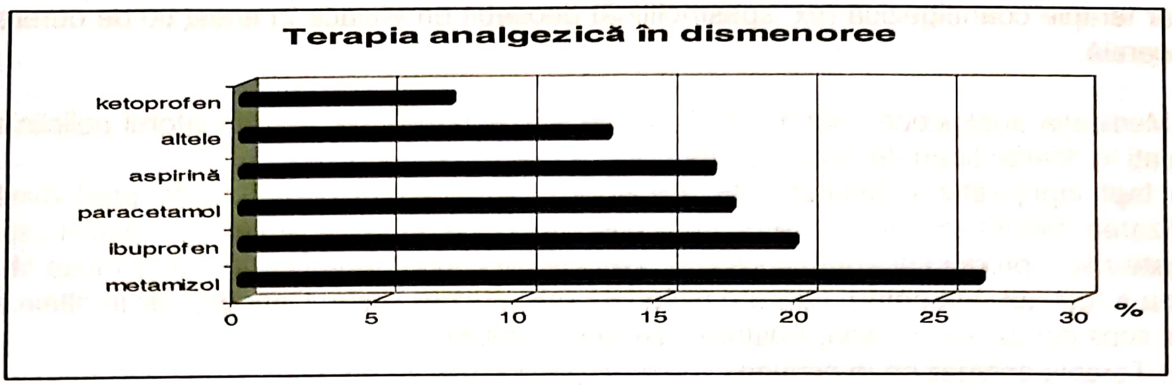
2.2. Terapia analgezică în durerea dentară acută

Analiza statistică a rezultatelor studiului arată că medicaţia analgezică prescrisă pentru combaterea durerii acute din durerea dentară, cel mai frecvent la ambulatorul policlinic Galaţi este reprezentată de: metamizol (20,67%), acetaminofen (16,67%), ibuprofen (16,22%), acid acetilsalicilic (15,78%).



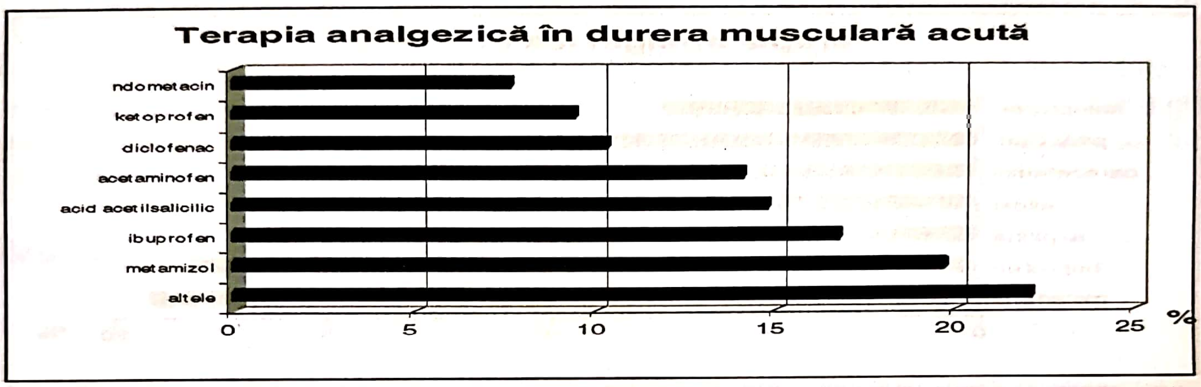
2.3. Terapia analgezică în dismenoree

Durerea din dismenoree este combătută prin utilizarea în special de: metamizol (26,22%), ibuprofen (19,55%), acetaminofen (17,33%), acid acetilsalicilic (16,66%).



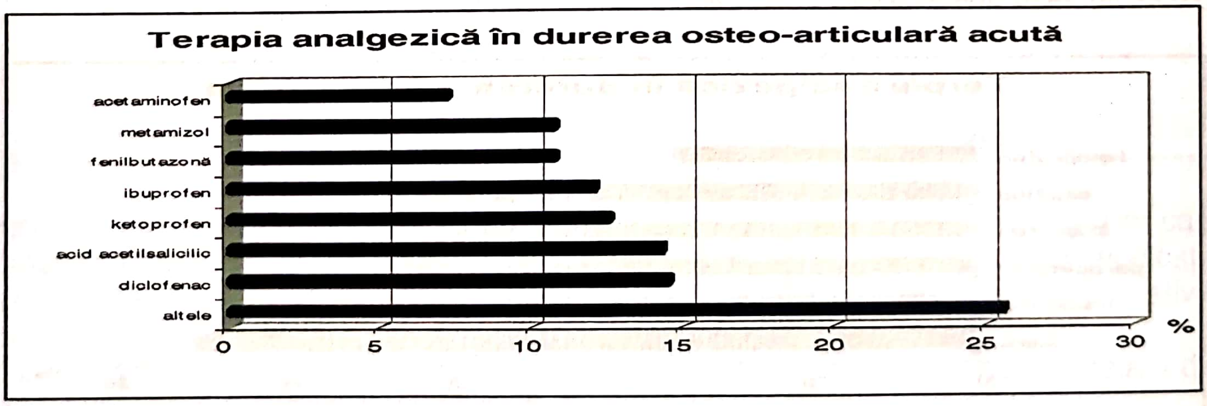
2.3. Terapia analgezică în durerea musculară

Durerea din durerea musculară este combătută prin utilizarea în special de: metamizol (19,56%), ibuprofen (16,66%), acid acetilsalicilic (14,67%), acetaminofen (14%).



2.3. Terapia analgezică în durerea acută osteo-articulară

Durerea din durerea osteo-articulară este combătută prin utilizarea în special de: diclofenac (14,45%), acid acetilsalicilic (14,22%), ketoprofen (12,45%), ibuprofen (12%).



Concluzii

1. analgezicele cele mai recomandate pacienţilor cu durere acută de la Ambulatorul Policlinic al judeţului Galaţi sunt: metamizol, ibuprofen, acetaminofen, acid acetilsalicilic.
2. în tratamentul cefaleei se prescriu în special metamizol, ibuprofen, acid acetilsalicilic şi acetaminofen.
3. în tratamentul durerii dentare acute se prescriu în special metamizol, acetaminofen ibuprofen, acid acetilsalicilic.

4. analgezicele cele mai prescrise în dismenoree sunt: metamizol, ibuprofen, acetaminofen, acid acetilsalicilic.
5. metamizolul, ibuprofenul, acidul acetilsalicilic, acetaminofenul sunt analgezicele cele mai recomandate în durerea acută musculară.
6. pentru combaterea durerii acute osteo-articulare se recomandă cu predilecţie: diclofenac, acid acetilsalicilic, ketoprofen, ibuprofen.
7. medicii de la Dispensarul Policlinic Judeţean Galaţi nu sunt suficient de bine informaţi în ceea ce priveşte analgezicele moderne ce pot fi recomandate în terapia diferitelor forme de durere acută, aceştia prescriind în continuare analgezice care în ţările europene nu s-au utilizat niciodată sau au fost scoase de multă vreme din uz.

Bibliografie:

1. Beers M.H., Berkow R. editors. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17-th Edition, Whitehouse Station NJ: Merck Research Laboratories, 1999.
2. Burkiel K.J., "Updated review", Pain, Campbell J.N. ed., IASP Press, Seattle, 1996.
3. Cristea I., Terapia durerii, Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
4. Mungiu O.C. sub redacţia, Tratat de Algeziologie, Ed. Polirom, Iaşi, 2002.
5. Tarţău L., Mungiu O.C., Farmacoterapia durerii viscerale, Ed. EditDAN, Iaşi, 2004.
6. *** Professional's Handbook of drug therapy for pain, Springhouse Corporation, Pennsylvania, 2001.
7. *** Expert Pain Management, Springhouse Pa.: Springhouse Corporation, Pennsylvania, 1997.
8. *** Dictionnaire Therapeutique, Medicine Digest., Paris, 1992.

EFECTELE ANTINOCICEPTIVE ALE UNOR ANTIDEPRESIVE ÎNTR-UN MODEL DE DURERE VISCERALĂ LA ŞOARECE

Liliana Tarţău, Irina M. Jaba, Victor Cojocaru, Bogdan Tamba, Ostin C. Mungiu

Disciplina de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie
UMF "Gr.T. Popa" Iaşi

Scopul lucrării: Cercetarea experimentală a efectelor antinociceptive ale unor antidepresive într-un model de durere viscerală la şoarece.

Introducere:

Se cunoaşte faptul că antidepresivele se utilizează drept coanalgezice în diferite tipuri de durere, precum durerea neuropatică diabetică, durerea din migrenă sau din sindromul premenstrual. Date din literatură evidenţiază faptul că medicaţia antidepresivă, independent de efectul său psihotrop, prezintă proprietăţi neuromodulatorii şi analgezice, care pot fi benefice la pacientul cu durere. (Mungiu O.C., 2002)

Unele antidepresive precum fluoxetina, desipramina, sertralin, citalopram, paroxetin sunt foarte larg utilizate în durerea viscerală: din manifestările funcţionale gastrointestinale, în durerea pelvină, în special în dismenoree şi mai ales la femei cu manifestări depresive, sau în general la cele cu un status psihic particular. (Korzeniewska-Rybicka I. et al., 1998) (Tarţău L., 2004)

În cadrul acestui experiment am studiat efectele unor antidepresive (din categoria inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei) la testul de provocare a inflamaţiei colonului cu capsaicină la şoarece. (Laird J.M.A. et al., 2001)

Material şi metodă:

Pentru experiment s-au folosit şoareci albi Swiss (din crescătoria Antibiotice SA Iaşi), cu greutate între 20-25g, de sex masculin, care au fost repartizaţi în 8 loturi a câte 7 animale fiecare. Animalele au fost ţinute în condiţii standard de laborator, conform normativelor elaborate de Comitetul IASP (Asociaţiei Internaţionale Pentru Studiul Durerii) privind experimentarea pe animale de laborator. (Zimmerman M., 1983).

Animalele din lotul martor au primit ser fiziologic, iar toate substanţele folosite în experiment au fost solvite de asemenea în ser fiziologic. Substanţele au fost administrate, pe cale orală (cu sondă esogastrică) în acelaşi volum (0,5ml), timp de 14 zile: **Lotul I (Martor):** ser fiziologic 0,3ml; **Lotul II (IMP):** imipramină 10mg/kg corp; **Lotul III (CMP):** clomipramină 10mg/kg corp; **Lotul IV (FLX):** fluoxetină 10mg/kg corp; **Lotul V (FVM):** fluvoxamină 50mg/kg corp; **Lotul VI (VLX):** venlafaxin 25mg/kg corp;

Lotul VII (RBX): reboxetină 25mg/kg corp; **Lotul VIII (MOR):** morfină 2mg/kg corp. Morfina administrată subcutanat (0,1ml) în ziua experimentului, a fost utilizată ca martor pozitiv, cu efect analgezic cunoscut pe acest model de durere viscerală.

În cea de-a 14-a zi, după administrarea substanţelor, animalele au fost lăsate în repaus timp de 30 minute, după care au fost supuse testului de provocare a inflamaţiei colonului cu capsaicină 0,1% (0,05ml/animal). Capsaicina a fost dizolvată într-o soluţie de 10% etanol, 10% Tween 80 şi 80% ser fiziologic. (Kamp E.H. et al., 2003)

S-a observat comportamentul animalelor pe intervale de 5 minute, timp de 20 minute şi s-a calculat pentru fiecare perioadă numărul modificărilor comportamentale apărute: lingerea abdomenului, întinderea abdomenului, contracţia porţiunii inferioare a abdomenului şi lipirea acesteia de podea, retracţii abdominale sau contorsiuni. (Kawao N. et al., 2004) Din motive etice animalele s-au sacrificat după 20 minute de la administrarea capsaicinei.

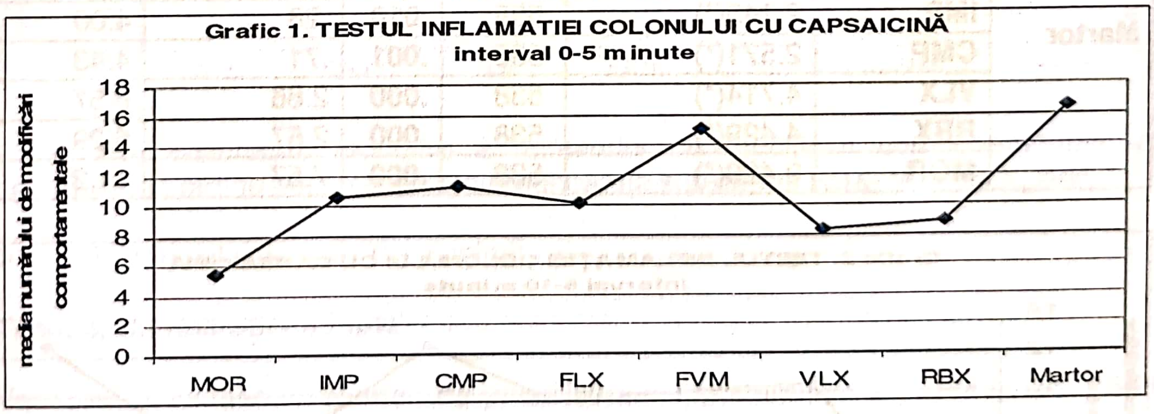
Rezultatele obţinute s-au exprimat sub forma mediei aritmetice a valorilor determinate pentru fiecare interval de timp şi au fost prelucrate statistic utilizând programul SPSS versiunea 10.0 şi metoda ANOVA unifactorială, urmate de testul post-hoc Newmans-Keuls, care realizează o ierarhizare a intensităţii efectului substanţelor studiate. Valorile coeficientului p mai mici decât 0,05 au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

Substanţe: imipramină (Sigma Chemical Co), clomipramină (Sigma Chemical Co), fluoxetină (Prozac®, Lilly, Spania), fluvoxamină (Fevarin®, Solvay), venlafaxin (Effexor®, Wyeth), reboxetină (Edronax®, Pharmacia Upjohn, Italia), ser fiziologic (Sicomed SA), capsaicină (Sigma Chemical Co).

Rezultate:

Pe toate intervalele de timp ale determinării, cu excepţia FVM toate antidepresivele au redus semnificativ numărul modificărilor comportamentale. Efectele acestora sunt mai reduse decât cele determinate de morfină, în aceleaşi condiţii experimentale.

- ➢ În intervalul de timp 0-5 minute (Grafic 1.)



Tabel 1. Comparaţii multiple
Variabila dependentă: Număr de modificări comportamentale în intervalul **0-5 minute**

(I) Substance	**(J) Substance**	**Mean Difference (I-J)**	**Std. Error**	**p**	**95% Confidence Interval**	
					Lower	**Upper**

					Bound	Bound
Martor	**FLX**	6.429(*)	.583	**.000**	4.41	8.44
	FVM	1.571	.583	.301	-.44	3.59
	IMP	6.000(*)	.583	**.000**	3.99	8.01
	CMP	5.286(*)	.583	**.000**	3.27	7.30
	VLX	8.286(*)	.583	**.000**	6.27	10.30
	RBX	7.714(*)	.583	**.000**	5.70	9.73
	MOR	11.143(*)	.583	**.000**	9.13	13.16

* Valorile coeficientului p <0,05 sunt considerate semnificative statistic.

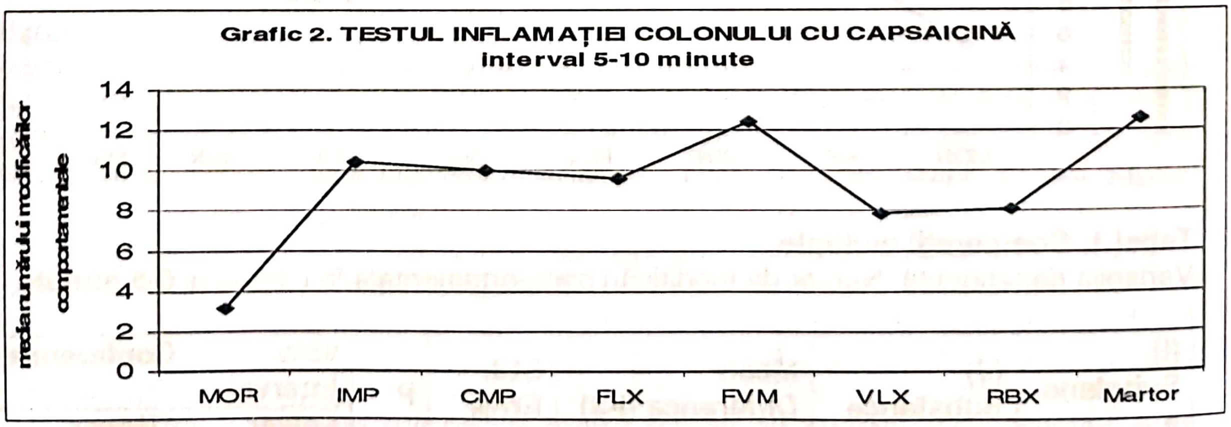
- cea mai importantă reducere a numărului de modificări comportamentale au determinat în ordine descrescătoare următoarele substanţe: VLX, RBX, FLX, IMP,

➢ În intervalul de timp 5-10 minute

Tabel 2. Comparaţii multiple

Variabila dependentă: Număr de modificări comportamentale în intervalul **5-10 minute**

(I) Substance	**(J) Substance**	**Mean Difference (I-J)**	**Std. Error**	**p**	**95% Confidence Interval**	
					Lower Bound	**Upper Bound**
Martor	**FLX**	3.000(*)	.538	**.000**	1.14	4.86
	FVM	.143	.538	1.000	-1.72	2.00
	IMP	2.143(*)	.538	**.010**	.28	4.00
	CMP	2.571(*)	.538	**.001**	.71	4.43
	VLX	4.714(*)	.538	**.000**	2.86	6.57
	RBX	4.429(*)	.538	**.000**	2.57	6.29
	MOR	9.429(*)	.538	**.000**	7.57	11.29



Grafic 2. TESTUL INFLAMAŢIEI COLONULUI CU CAPSAICINĂ interval 5-10 minute

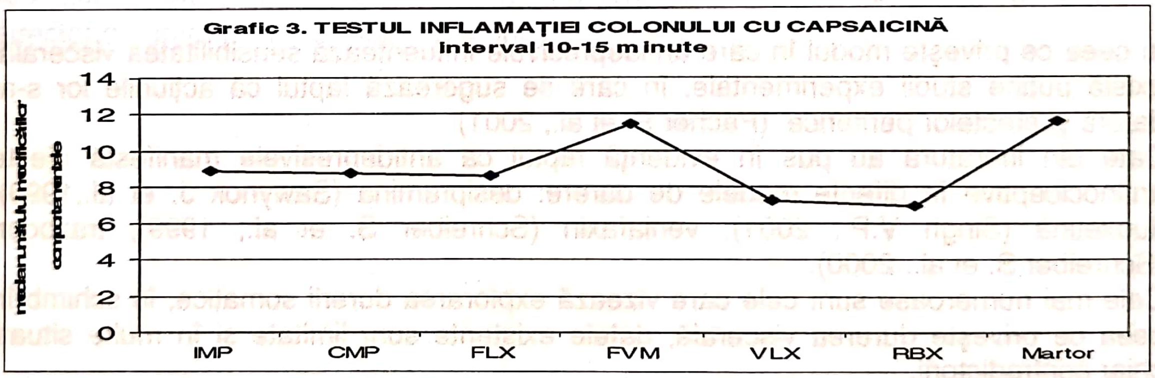
- cea mai importantă reducere a numărului de modificări comportamentale au determinat în ordine descrescătoare următoarele substanţe: VLX, RBX, FLX, CMP;

➢ În intervalul de timp 10-15 minute

Tabel 3. Comparaţii multiple
Variabila dependentă: Număr de modificări comportamentale în intervalul **10-15 minute**

(I) Substance	(J) Substance	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Martor	FLX	3.000(*)	.474	.000	1.36	4.64
	FVM	.143	.474	1.000	-1.49	1.78
	IMP	2.714(*)	.474	.000	1.08	4.35
	CMP	2.857(*)	.474	.000	1.22	4.49
	VLX	4.286(*)	.474	.000	2.65	5.92
	RBX	4.571(*)	.474	.000	2.93	6.21
	MOR	8.857(*)	.474	.000	7.22	10.49

* Valorile coeficientului p <0,05 sunt considerate semnificative statistic.


Grafic 3. TESTUL INFLAMAŢIEI COLONULUI CU CAPSAICINĂ
interval 10-15 minute

- cea mai importantă reducere a numărului de modificări comportamentale au determinat în ordine descrescătoare următoarele substanţe: RBX, VLX, FLX, IMP;

➢ În intervalul de timp 10-15 minute

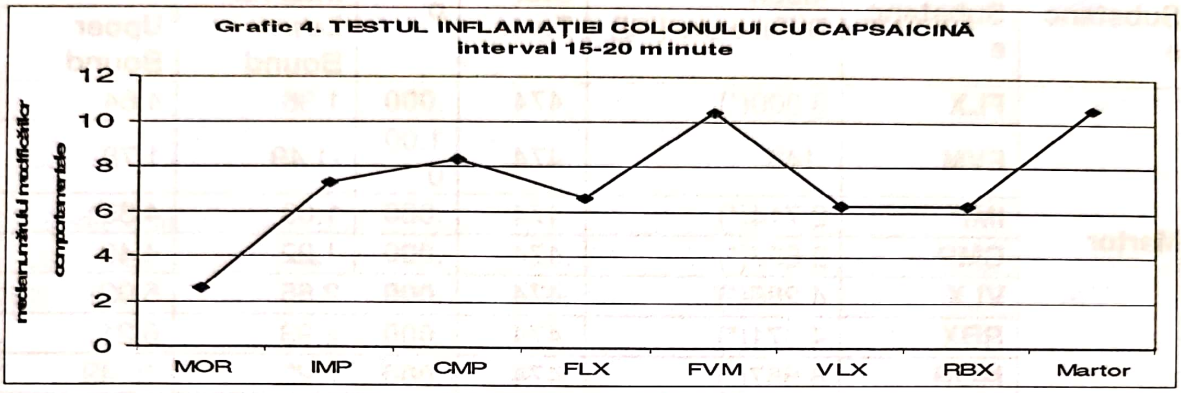
Tabel 4. Comparaţii multiple

Variabila dependentă: Număr de modificări comportamentale în intervalul **15-20 minute**

(I) Substance	(J) Substance	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Martor	FLX	4.000(*)	.478	.000	2.35	5.65

	FVM	.143	.478	1.000	-1.51	1.79
	IMP	3.286(*)	.478	**.000**	1.64	4.94
	CMP	2.286(*)	.478	**.001**	.64	3.94
	VLX	4.286(*)	.478	**.000**	2.64	5.94
	RBX	4.286(*)	.478	**.000**	2.64	5.94
	MOR	8.000(*)	.478	**.000**	6.35	9.65

* Valorile coeficientului p <0,05 sunt considerate semnificative statistic.


Grafic 4. TESTUL INFLAMAŢIEI COLONULUI CU CAPSAICINĂ interval 15-20 minute

- cea mai importantă reducere a numărului de modificări comportamentale manifestă în ordine descrescătoare următoarele substanțe: VLX, RBX, FLX, IMP.

În ceea ce priveşte modul în care antidepresivele influențează sensibilitatea viscerală, există puține studii experimentale, în care se sugerează faptul că acțiunile lor s-ar datora şi efectelor periferice. (Pacher P. et al., 2001)
Date din literatură au pus în evidență faptul că antidepresivele manifestă efecte antinociceptive în diferite modele de durere: desipramina (Sawynok J. et al.,1999), fluoxetină (Singh V.P., 2001), venlafaxin (Schreiber S. et al., 1999), trazodon (Schreiber S. et al., 2000).
Cele mai numeroase sunt cele care vizează explorarea durerii somatice, în schimb în ceea ce priveşte durerea viscerală, datele existente sunt limitate şi în multe situații chiar contradictorii.

Concluzii:

1. Pe modelul de durere viscerală reprezentat de provocarea inflamației colonului cu capsaicină, se constată că toate antidepresivele studiate au manifestat efecte antinociceptive pe diferite intervale de timp ale determinării.
2. În cadrul modelului experimental de producere a inflamației colonului cu capsaicină, cea mai puternică acțiune antinociceptivă au demonstrat a avea venlafaxin, apoi reboxetina şi fluoxetina.
3. Venlafaxin a manifestat cel mai puternic efect analgezic pe toate intervalele de timp ale experimentului, cu excepția celui de-al treilea interval de timp al determinării când cel mai puternic efect l-a avut reboxetina.

Bibliografie:

1. Kawao N. et al., Modulation of capsaicin-evoked visceral pain and reffered hzperalgesia by protease-activated receptors 1 and 2, J. Pharmacol. Sci., 2004, 94, 277-285.

2. Kamp E.H. et al., Quantitative assesment and characterization of visceral nociception and hyperalgesia in mice, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2003, 284: G434-G444.
3. Korzeniewska-Rybicka I. et al., Analgesic effect of antidepressant drugs, Pharmacology, Biochemistry & Behaviour, 1998, 59, 2: 331-338.
4. Laird J.M.A. et al., A new model of visceral pain and referred hyperalgesia in the mouse, Pain, 2001, 92 (3): 335- 342.
5. Ness T.J., Models of visceral nociception, Inst. Lab. Anim. Res. J., 1999, 40: 119-128.
6. Sawynok J. et al., Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat, Pain, 1999, 82, 2:149-158.
7. Schreiber S. et al., The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms, Neuroscience Letters, 1999, 273, 2:85-88.
8. Schreiber S. et al., The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both μ-opioid and serotoninergic mechanisms, Behavioural Brain Research, 2000, 114:1-2:51-56.
9. Singh V.P., On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonine reuptake inhibitor, Brain Research, 2001, 915, 2: 218-226.
10. *Tratat de Algeziologie* sub redacţia Ostin C. Mungiu, ed. Polirom Iasi, 2002.
11. Tarţău L., Mungiu O.C. Farmacoterapia durerii viscerale, Ed. EditDAN, Iaşi, 2004.
12. Zimmerman M., Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals, Pain, 1983, 16: 109-110.

Aceasta lucrare a fost finanţat prin fonduri provenite din grantul CEEX Nr. 31/2005, director de grant Prof. Dr. Ostin C. Mungiu

STUDIUL ACŢIUNII ANTIINFLAMATOARE A COMPLEXULUI DE INCLUZIUNE CLORHIDRAT DE BERBERINĂ-B-CICLODEXTRINĂ DIN PREPARATE SEMISOLIDE PENTRU APLICARE CUTANATĂ PRIN METODA PLETISMOMETRICĂ - ANTIINFLAMATORY ACTIVITY OF BERBERINE HYDROCHLORIDE-B-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX

[1]Carmen Gafiţanu, [3]Georgeta Dunărea Ionescu, [2]Ursula Stănescu, [3]O.C. Mungiu

[1] Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi, Facultatea de Farmacie, Disciplina de Tehnologie Farmaceutică şi Biofarmacie
[2] Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi, Facultatea de Farmacie, Disciplina de Fitoterapie-Farmacognozie
[3] Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi, Facultatea de Medicină Disciplina de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie

Abstract.
Cyclodextrins are natural or semisynthetic oligossaccharides, which have been used extensively as pharmaceutical excipients. Because of their ability to form inclusion complexes with hydrofobic drug molecules, their main applications have been to enhancing the solubility and dissolution of drugs, but studies have been also shown that the stability and bioavailability of the guest drugs can sometimes be increased. The aim of this study is demonstrated the antiinflamatory activity of berberine hydrochloride and his inclusion complex with β-cyclodextrin. Berberine is an alkaloid, poorly water-soluble (1: 150), present in a number of clinically-important medicinal plants, including *Hydrastis Canadensis, Berberis aquifolium, Berberis vulgaris*. In a previous study the solid inclusion complex was prepared by different method and was characterized by RMN, IR spectrum and thermogravimetric analysis (TGA, DSC). It

was used a 1:2 molar ratio between berberine hydrochloride (HCl.B) and β-cyclodextrin. The experimental results were demonstrated the inclusion of HCl.B in the lipophilic cavity of β-cyclodextrin without physico-chemicals changes. There was prepared different types of semisolides samples using different excipients and we are demonstrated that the inclusion complex has better antiinflamatory properties than HCl.B alone.

***Key words**: berberine hydrochloride-β-cyclodextrin inclusion complex, antiinflamatory activity.*

Introducere

Berberina, se obţine prin extracţie în principal din specii de *Berberis* dar este prezentă şi în alte specii vegetale. Sub forma clorhidratului de berberină se utilizează într-o serie de preparate cu activitate antimicrobiană, antivirală şi spasmolitică, prezintă acţiune antiinflamatoare şi imunostimulatoare.

Clorhidratul de berberină se prezintă sub forma unei pulberi cristaline, de culoare galbenă, fără miros. Este foarte puţin solubilă în apă (1:150), puţin solubilă în alcool (1).

Cercetări anterioare au urmărit îmbunătăţirea solubilităţii clorhidratului de berberină cu consecinţe şi asupra biodisponibilităţii sale din diferite preparate farmaceutice cu aplicare cutanată. Astfel s-a obţinut compusul de incluziune clorhidrat de berberină-β-ciclodextrină care a fost caracterizat din punct de vedere fizico-chimic. (2)

În lucrarea de faţă ne-am propus determinarea acţiunii antiinflamatoare a unguentelor cu aplicare cutanată ce conţin clorhidrat de berberină, comparativ cu cele care conţin complexul de incluziune clorhidrat de berberină-β-CD; toate probele cu acest principiu activ au fost preparate astfel încât să aibă aceeaşi concentraţie 3% în alcaloid pentru a se putea stabili o corelaţie între loturi.

În vederea evidenţierii acestei acţiuni s-a efectuat o testare farmacologică experimentală. Testarea are la bază stabilirea acţiunii antiinflamatoare prin inhibiţia edemului labei de şobolan determinat de agentul flogistic carrageenan a unor formulări de preparate semisolide cu clorhidrat de berberină şi clorhidrat de berberină-β-ciclodextrină incluse în 2 tipuri de baze: lipofilă (unguent simplu), hidrofilă (gel de metilceluloză 5%).

În experimentarea acţiunii antiinflamatoare s-a utilizat ca substanţă de referinţă indometacinul – cunoscut şi utilizat în terapie ca antiinflamator.(3)

Material şi metodă

Materiale: Clorhidrat de berberină (Elton Chemical S.A., Grecia,), β-ciclodextrină (Fluka, Ph.Eur.), Lanolină (F.R.X.), Vaselină (F.R.X.), Metilceluloză MC 4000 (Chemical Company Iaşi, F.R.X), Carrageenan (Ph. Eur.), produs industrial comercializat: unguent indometacin 4%.

Probe: unguent clorhidrat de berberină 3% (bază de unguent: unguent simplu), gel clorhidrat de berberină 3% (bază de unguent: hidrogel de metilceluloză 5%), unguent clorhidrat de berberină-β-CD (bază de unguent: unguent simplu), gel clorhidrat de berberină-β-CD (bază de unguent: hidrogel de metilceluloză 5%), unguent indometacin 4% (produs industrial),utilizat ca referinţă (martor pozitiv), unguent cu β-CD 2% (bază de unguent: unguent simplu), gel cu β-CD 2% (bază de unguent: hidrogel de carbopol 1%).

S-au alcătuit loturi a câte 8 (opt) animale, astfel:
Lot 1 – martor - tratat cu soluţie carrageenan 1%;
Lot 2 – referinţă – tratat cu unguent indometacin 4% (produs comercial);

Lot 3 – tratat cu gel ce conţine β-ciclodextrină 2% (bază de unguent: hidrogel de carbopol 1%), codificat I H;
Lot 4 – tratat cu unguent ce conţine β-ciclodextrină în unguent simplu, codificat I U;
Lot 5 – tratat cu gel ce conţine clorhidrat de berberină 3% (bază de unguent: hidrogel de metilceluloză 5%), codificat HB;
Lot 6 – tratat cu gel ce conţine complexul clorhidrat de berberină-β-ciclodextrină în hidrogel de metilceluloză 5%, codificat HCiB;
Lot 7 – tratat cu unguent cu clorhidrat de berberină 3% în unguent simplu, codificat UB;
Lot 8 – tratat cu unguent ce conţine complexul clorhidrat de berberină-β-ciclodextrină în unguent simplu, codificat UCiB.

Animale de experienţă: şobolani Wistar masculi (loturi de 8 şobolani, cu greutatea 230 ± 10 g).

Toate procedeele experimentale folosite în acest studiu au fost în strictă concordanţă cu reglementările etice internaţionale.

Metodă:

Testarea activităţii antiinflamatoare locale s-a realizat folosind ca model experimental edemul inflamator al labei indus prin carrageenan, la şobolani (4,5).

Fiecare animal a fost în prealabil cântărit şi s-a efectuat măsurarea labei la To (citire iniţială); apoi i s-a administrat s.c.- intraplantar 0,1 ml soluţie carrageenan 1% la nivelul labei posterioare drepte, după care s-a aplicat proba. Procedeul s-a aplicat la diferite intervale de timp astfel: 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, după fiecare aplicare efectuându-se măsurarea labei tratate.

Diferenţa dintre valorile volumului labei la 1h, 2h, 3h şi 6h comparativ cu momentul To, a reprezentat edemul inflamator obţinut experimental pentru fiecare animal (6).

Rezultate şi discuţii

În figura 1 sunt prezentate grafic datele obţinute (media citirilor efectuate pentru cei 8 şobolani ai fiecărui lot) pentru cele 8 loturi tratate la intevalele de timp stabilite.

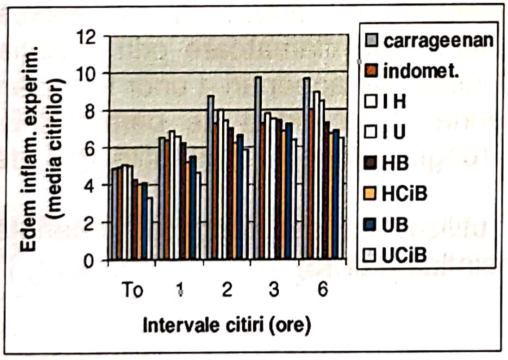


Fig. 1. Edemul inflamator experimental al labei de şobolan indus cu carrageenan (pentru probele cu clorhidrat de berberină)

Din analiza rezultatelor experimentale prezentate în figura 1 se constată faptul că la To toate probele prezintă o activitate antiinflamatoare bună comparabilă cu cea realizată de martorul pozitiv indometacin.

Loturile tratate cu probele-martor ce conţin β-ciclodextrină în cele două tipuri de baze de unguent utilizate, prezintă o activitate antiinflamatoare modestă pe toată durata testului, cu un uşor avantaj în cazul dispersării β-ciclodextrinei în unguentul simplu comparativ cu hidrogelul de carbopol, ceea ce se explică prin faptul că β-ciclodextrina fiind hidrofilă va fi cedată mai uşor dintr-o bază lipofilă decât din hidrogelul de carbopol.

Loturile de şobolani trataţi cu probele ce conţin clorhidrat de berberină 3%, HB şi UB, au prezentat o acţiune antiinflamatoare diferită funcţie da baza de unguent, acţiunea antiinflamatoare fiind mai semnificativă şi uşor superioară martorului pozitiv indometacin în cazul probei UB ce conţine clorhidrat de berberină 3% în unguent simplu.

Probele conţinând complexul clorhidrat de berberină-β-ciclodextrină au prezentat o acţiune antiinflamatoare locală diferită în strânsă corelaţie cu baza de unguent.

Se observă o activitate antiinflamatoare mai bună pentru proba ce conţine ca bază unguentul simplu (UCiB); complexul de incluziune fiind hidrofil este cedat mult mai uşor dintr-o bază lipofilă şi prezintă o afinitate mai mare pentru hidrogelul de metilceluloză din care este cedat mai greu (HCiB).

S-a realizat interpretarea statistică a datelor folosind testul t-student: s-au comparat câte 2 loturi, ţinând seama de proba martor (carrageenan) şi de proba de control (indometacin).

Pentru ca diferenţele între loturile comparate să fie semnificative statistic este necesar ca parametrul P(T<=t) two-tail să prezinte o valoare ≤ 0.05, iar datele semnificative sunt prezentate distinct în tabelul 1.

Tabelul 1. Interpretarea statistică a datelor (t-Student)

Timp (ore)	**0**	**1**	**2**	**3**	**6**
	P(T<=t) two-tail				
carr./indom	0,793441	0,505264	*0,010684*	*0,014268*	*0,034922*
carr./I H	0.876379	*0.047849*	*0.009661*	*0.011781*	*0.016894*
carr./I U	*0.009723*	*0.005513*	*0.000385*	*0.00117*	*0.005349*
carr./HB	*0.011570*	0.087699	*0.005964*	*0.007522*	*0.006365*
carr./UB	*0.027427*	*0.003271*	*0.007545*	*0.010794*	*0.010016*
carr./HCiB	*0.047108*	*0.032113*	*0.002071*	*0.004078*	*0.005573*
carr./UCiB	*0.001174*	*0.000742*	*0.001026*	*0.002344*	*0.00221*
indom./I H	0.087762	0.104544	0.097081	0.197178	0.141037
indom./I U	0.063762	0.091675	0.082225	0.153653	0.122924
indom./HB	*0.038549*	0.0704512	*0.041022*	0.181004	*0.010702*
indom./UB	*0.005689*	*0.02356*	0.065367	0.069129	*0.043516*
indom./HCiB	*0.031838*	*0.041480*	*0.043118*	*0.047606*	*0.059101*
indom./UCiB	*0.00043*	*0.000301*	*0.003153*	*0.005853*	*0.006772*

Concluzii

Complexul clorhidrat de berberină-β-ciclodextrină din probele HCiB şi UCiB prezintă o bună activitate antiinflamatoare, superioară atât martorului pozitiv cu indometacin, cât şi probelor ce conţin clorhidratul de berberină pur (HB, UB).

Se distinge proba care conţine clorhidrat de berberină sub forma complexului de incluziune încorporat în baza lipofilă (proba UCiB), cu acţiune antiinflamatoare evidentă care se menţine pe toată durata testului şi este superioară probei HCiB care conţine complexul în hidrogel de metilceluloză.

Acţiunea antiinflamatoare a preparatelor semisolide pentru aplicare dermică ce conţin complexul de incluziune CiB II scade astfel: UCiB > HCiB > UB > HB.

Rezultatele obţinute în urma acestui studiu vin în sprijinul continuării cercetărilor în vederea introducerii în terapeutica antiinflamatoare locală a unui nou preparat semisolid care să conţină complexul de incluziune clorhidrat de berberină-β-CD.

Bibliografie

1. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Joel G. Hardaman editor, McGraw-Hill Medical Publishing Division, International Edition, 2001; 1041.

DATE PRELIMINARE PRIVIND EXPUNEREA ŞI PROTECŢIA PROFESIONIŞTILOR DIN DOMENIUL MEDICAL LA DUREREA DE TIP EMPATIC INDUSĂ DE PROPRII PACIENŢI - PRELIMINARY DATA REGARDING THE DEGREE OF EXPOSURE AND PROTECTION TO THEIR PATIENT-INDUCED EMPATHIC PAIN FOR THE MEDICAL PROFESSIONAL CARE GIVERS

[1]Victor Cojocaru, [2]Luiza Elena Cojocaru, [1]Liliana Tarţău, [1]Ostin C. Mungiu

[1] Departamentul de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie, U.M.F „Gr. T. Popa” Iaşi
[2] Spitalul de Urgenţe Pentru Copii “Sf. Maria” Iaşi

Rezumat:
Definiţia I.A.S.P. a durerii implică recunoaşterea caracterului concret al resimţirii afective a acesteia. Studii recente au evidenţiat existenţa unei variante pur afective şi anume, durerea empatică. În această idee, remarcăm că nu există încă, pe plan mondial vre-un studiu care să ia în considerare riscul celor ce asigură asistenţa medicală a durerii.

Urmărind să analizăm gradul în care sunt expuşi şi protejaţi profesioniştii din domeniul medical faţă de agresiunea contemplării durerilor pacienţilor, am conceput şi administrat un chestionar care urmăreşte să furnizeze informaţii cu caracter autoevaluativ. Până în momentul de faţă, s-au recepţionat şi prelucrat 57 de chestionare provenind de la personal din la instituţii de asistenţă medicală din Iaşi şi Botoşani.

Cu toate că numărul de subiecţi interogaţi nu s-au atins încă parametrii planificaţi, se prefigurează rezultate inedite: conexiunile relevante pentru transferul durerii resimţite empatic nu sunt determinate nici de vechimea în activitatea medicală, nici de vârsta celui ce asigură asistenţa şi nici de durata contactului cu pacientul. Cea mai relevantă corelaţie înregistrată este una inversă, între gradul de pregătire a profesionistului şi intensitatea cu care durerile pacienţilor influenţează transferul general oglindit de

apetit, starea de sănătate, şi concentare. Nici-una din metodele tradiţionale de „protecţie" folosite nu se dovedeşte eficace exceptând socializarea în mijlocul prietenilor.

Abstract:
I.A.S.P. definition is admitting the real content of the affective component of pain. Recent researches have pointed out the existence of a pure affective kind of pain: the empathic pain. We have to underline the fact that, since this present paper, there is no medical study designed to evaluate the risk of empathic contamination for the medical professionals.
We are attempting to analyze the degree of exposure and protection for the medical professional care givers. Therefore, we have designed a self-evaluative questionnaire meant to provide information in this field. Since the present moment we have received and computed data from 57 questionnaires attended by medical professionals from Iasi and Botosani.
Despite the fact that the planned number of parameters was not yet fulfilled, novel results seem to foresee: the empathic pain transfer is not conditioned neither by the medical experience, nor the age of the provider and the duration of the contact. The most relevant correlation is a reverse one between the professional degree and the intensity by which the general transfer alters the general activity, the health state and the concentration ability of the professionals. None of the "protective" methods proved efficient except for socializing between friends.

Definiţia I.A.S.P.(1) a durerii implică , mai ales în partea ....„*sau o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune*", recunoaşterea caracterului concret al resimţirii afective a acesteia. Studii recente au evidenţiat existenţa unei variante pur afective şi anume, durerea empatică (2). Având la bază funcţionarea unor circuite neuronale de tip „neuroni oglindă (3)" aflaţi la baza tuturor proceselor de imitare şi învăţare, ariile implicate în reflectarea empatică a durerii par a fi: girusul median superior frontal, cortexul occipito-temporal, talamusul, cerebelul (4), insula, porţiunea rostrală a cortexului cingulat anterior, regiuni bulbo-ponto-mezencefalice[2]. Aceste activări declanşează un întreg lanţ neuro-hormonal specific reprezentării afective a oricărui tip de durere (5). Transmisia informaţiei este facilitată de legăturile afective interpersonale deja existente, precum şi de criterii de natură estetică (cât de mult ne place persoana care transmite informaţia) (6).
Deşi aceşti factori facilitatori nu sunt implicaţi cu necesitate la nivelul profesioniştilor asistenţei medicale, contactul permanent cu durerile şi suferinţele pacienţilor ridică problema propriei lor afectări pe parcursul activităţilor zilnice. În această idee, remarcăm că nu există încă la acest moment, pe plan mondial, vre-un studiu care să ia în considerare riscul celor ce asigură asistenţa medicală a durerii.
În acest scop, am proiectat, realizat şi distribuit un chestionar având ca bază de plecare Brief Pain Inventory (7) (vezi Chestionarul empatie durere). Chestionarul urmăreşte datele referitoare la vârsta, vechime, specialitate şi gradul profesional, parametrii de transfer şi oglindirea lor în indicii de activitate generală, dispoziţie, stare de sănătate, somn, concentrare, apetit, precum şi strategiile „instinctive" de ameliorare a stării afective: socializarea prin petrecerea timpului între prieteni, practicarea unui hobby, chatarsisul (istorisirea cazurilor faţă de apropiaţi), precum şi fumatul. Până în momentul redactării acestui studiu, s-au recepţionat şi prelucrat prin programul SPSS

57 de chestionare provenind de la personal din la instituţii de asistenţă medicală (medici şi asistente)din Iaşi şi Botoşani

Cu toate că numărul de subiecţi interogaţi nu s-au atins încă parametrii planificaţi, se prefigurează rezultate inedite:

		Idispoziţie
vârsta	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,276* ,037 57

- vârsta nu se corelează nici cu gradul de transfer al durerii, şi cu nici unul din indicatorii activităţilor cotidiene. Singura corelare semnificativă este aceea inversă cu dispoziţia indusă de durerea pacientului.

*. Correlation is significant at the 0.01 level

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,276(a)	,076	,060	1,051

a Predictors: (Constant), Varsta

Se poate conchide, pe baza calculului regresiilor că vârsta constituie un factor de apărare împotriva afectelor empatice negative induse de pacienţi, fără însă ca între cele două variabile să existe determinisme puternice.

- nici vechimea în profesie nu se corelează cu itemii urmăriţi;
- nivelul de instrucţie oglindit de gradul profesional se arată a fi corelat negativ cu înaltă semnificaţie cu majoritatea itemilor urmăriţi. El pare a constitui un factor protectiv faţă de impactul pe care empatia faţă de durerile pacienţilor le produce la nivelul transferului, a stării de sănătate a celui care asigură asistenţa, a capacităţii de concentrare a acestuia, precum şi a apetitutului.

		TransferD	Isanatate	Iconcentrare	Iapetit
Grad	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,288* ,030 57	-,319* ,016 57	-,330** ,012 57	-,351* ,007 57

*. Correlation is significant at the 0.01 level

**. Correlation is significant at the 0.05 level

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1 (b) Dependent Variable: TransferD	,288(^{a})	,083	,066	,950
2 (b) Dependent Variable: Isanatate	,319(^{a})	,102	,085	1,034
3 (b) Dependent Variable: Iconcentrare	,330(^{a})	,109	,093	1,018
4 (b) Dependent Variable: Iapetit	,351(^{a})	,123	,107	1,131

a Predictors: (Constant), Grad

- Intensităţile durerilor pacienţilor şi durata contactului cu aceştia nu au furnizat date care să sugereze o interrelaţie cu durerea empatică indusă.
- Practicarea unui hobby, povestirea cu funcţie chatartică a cazurilor în familie, sau chiar fumatul s-au dovedit a fi mijloace insuficiente pentru a sugera corelaţii semnificative pentru acţiunea lor protectivă împotriva stresului empatic.
- Singura strategie care s-a evidenţiat a fi eficace pare a fi socializarea în mijlocul prietenilor strategie care pare a ameliora afectarea dispoziţională. Aceste observaţii coincid cu datele din literatură privitoare la legităţile afective care dictează apartenenţa şi integrarea înăuntrul unui grup (8).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

		Idispozitie	CTHprieteni
Idispozitie	Pearson Correlation	1	-,276(*)
	Sig. (2-tailed)		,038
	N	57	57
CTHprieteni	Pearson Correlation	-,276(*)	1
	Sig. (2-tailed)	,038	
	N	57	57

- Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,276(a)	,076	,059	1,051

a Predictors: (Constant), CTHprieteni

Remarce conclusive: Relația Medic-Pacient trebuie gândită ca una biunivocă astfel încât comunicarea reciprocă să se facă cu evitarea influențelor negative bilaterale. Prezenta investigație vine să deschidă un drum de cercetare pe acest făgaş. Din datele rezultate până acum rezultă ideea orientativă că, pentru a preveni reacții reciproce de inducție negativă în spirală şi pentru a optimiza asistența medicală fără ca aceasta să se răsfrângă negativ asupra terapeutului, singurele metode promițătoare sunt adâncirea cunoştințelor profesionale (evidențiate in gradul profesional) şi dezvoltarea unui comportament de maximă socializare. Datele prezentului studiu sunt încă incomplete, numărul subiecților chestionați fiind încă departe de cel proiectat pentru a permite măsurarea indicilor de fidelitate şi stabilitate internă. Nu au fost încă procesate informații venind din zone „fierbinți" ale asistenței durerilor majore precum oncologia, neurologia, hematologia, ş.a.m.d. Oricum, primul pas a fost făcut urmând ca desfăşurarea cercetărilor să confirme sau să infirme aceste date inițiale.

Bibliografie

1. Mungiu, Ostin C., Algeziologie generală, Ed. Polirom, Iaşi, 1999.
2. Singer Tania, Seymour Ben, O'Doherty John, Kaube Holger, Dolan Raymond J., Frith ChrisD, Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain, SCIENCE, 2004, Vol 303, 1158-1162,

3. Buxbauma Laurel J., Kylea Kathleen M., Menona Rukmini , On beyond mirror neurons: Internal representations subserving imitation and recognition of skilled object-related actions in humans, , Volume 25, Issue 1 , September 2005, Pages 226-239,
4. Shamay-Tsoorya S.G., Lesterc H., Chisin R., Israel O., Bar-Shalom R., Peretz A. Tomera, R., Tsitrinbaum Z., Aharon-Peretza, J., The neural correlates of understanding the other's distress: A positron emission tomography investigation of accurate empathy , NeuroImage Volume 27, Issue 2 , 15 August 2005, Pages 468-472
5. Lerner Jennifer S., Gonzaleza Roxana M., Dahlb Ronald E., Hariri, Ahmad R. Taylor Shelley E., Facial Expressions of Emotion Reveal Neuroendocrine and Cardiovascular Stress Responses, Biological Psychiatry Volume 58, Issue 9, 1 November 2005, Pages 743-750
6. Singer Tania, Seymour Ben, O'Doherty John P., Stephan Klaas E., Dolan Raymond J., Frith Chris D., Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others, Nature, (26 January 2006), 439, 466-469
7. McCaffery M, Pasero C: Pain: Clinical manual, University of Wisconsin-Madison, Mosby, p. 61, 1999,
8. Berreby , Us and Them : Understanding Your Tribal Mind, Publisher: Little, Brown, London, 2005.

CERCETAREA ACŢIUNII ANTINOCICEPTIVE A ASOCIERII (COMBINAŢIEI) PARACETAMOL-NIMESULID ASUPRA RĂSPUNSULUI CONSTRICTIV ABDOMINAL INDUS PRIN ZYMOSAN LA ŞOARECE ŞI EVALUAREA CANTITATIVĂ A INTERACŢIUNII PRIN ANALIZA IZOBOLARĂ GENERALIZATĂ

Veronica Nastasa Bild, Mircea D.G. Pavelescu,

Farmacologie şi Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, UMF „Gr. T. Popa" Iaşi

Rezumat

S-a cercetat acţiunea antinociceptivă a unor asocieri dintre un analgezic neopioid (paracetamol) şi un antiinflamator nesteroidian(AINS), (nimesulid) pornind de la relaţia durere-nocicepţie-inflamaţie.

In studiul de faţă s-a utilizat ca model experimental testul raspunsului constrictiv abdominal indus prin zymosan la şoarece. Pentru evaluarea interacţiunii s-a utilizat metoda de analiză izobolară generalizată a combinaţiilor în proporţie fixă, datele experimentale fiind prelucrate cu un soft dedicat.

Rezultatele au arătat o interacţiune semnificativă de tip sinergic (potenţare) (DE_{50C}=25,966 +/- 5,912; t=4,532, n=6) pentru secvenţa de doze ($Zadd_{(50)}$= 84,220 +/- 10,456), proporţia studiată (f =0,5 p_1= 0,953) şi modelul experimental de nocicepţie utilizat. Rezultatele sunt discutate d.p.d.v. al mecanismului interacţiunii şi ca o bază experimentală pentru eventualitatea utilităţii practice potenţiale

CERCETAREA ACŢIUNII ANTINOCICEPTIVE A ASOCIERII (COMBINAŢIEI) PARACETAMOL-PENTOXIFILINĂ ASUPRA RĂSPUNSULUI CONSTRICTIV ABDOMINAL INDUS PRIN ZYMOSAN LA ŞOARECE ŞI EVALUAREA CANTITATIVĂ A INTERACŢIUNII SINERGICE PRIN ANALIZA IZOBOLARĂ GENERALIZATĂ

Veronica Nastasa Bild, Mircea D.G. Pavelescu,

Farmacologie şi Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, UMF „Gr. T. Popa” Iaşi

Rezumat

Pornind de la interacţiunea durere (nocicepţie) – inflamaţie - imunoactivare s-a cercetat acţiunea antinociceptivă a unei asocieri medicamentoase dintre un analgezic neopioid (paracetamol) şi o substanţă cu acţiune imunomodulatoare anti TNF-α (pentoxifilină). Modelul experimental utilizat a fost testul răspunsului constrictiv abdominal indus prin zymosan, la şoarece. Pentru evaluarea cantitativă a interacţiunii s-a utilizat metoda de analiză izobolară generalizată a combinaţiilor în proporţie fixă, datele experimentale fiind prelucrate cu un soft dedicat. Rezultatele au arătat o interacţiune semnificativă de tip sinergic (potenţare) (DE_{50C}=38,77±12,45; t=4,14, n=8) pentru secvenţa de doze ($Zadd_{(50)}$=181,18± 34,09), proporţia studiată (f =0,5 p_1= 0,88) şi modelul experimental de nocicepţie utilizat. Rezultatele sunt discutate d.p.d.v. al mecanismului interacţiunii şi ca o bază experimentală pentru eventualitatea utilităţii practice potenţiale.

IMPLICAŢIILE MONOXIDULUI DE CARBON ÎN PROCESUL ALGEZIC

[1]Irina M. Jaba, [1]Liliana Tarţău, [1]Bogdan Tamba, [2]Ioan Hăulică, [1]Ostin C. Mungiu

[1] Disciplina de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie
[2] Disciplina de Fiziologie
UMF "Gr.T. Popa" Iaşi

Introducere

Începutul mileniului trei, în special pentru neuroştiinţe, marchează o creştere vizibilă a interesului cercetătorilor pentru o nouă categorie de transmiţători – transmiţătorii gazoşi. În această categorie au fost incluşi monoxidul de azot (oxidul nitric, NO), hidrogenul sulfurat (H_2S) şi, mai nou, monoxidul de carbon (CO). (1,19)

CO este implicat în numeroase procese fiziologice, dar şi fiziopatologice. Astfel, CO acţionează ca moleculă semnal la nivelul sistemului nervos central implicată în reglarea eliberării de neurotransmiţători şi neuropeptide, în modularea învăţării şi memoriei, în adaptabilitatea simţului olfactiv; exercită efecte vasodilatatoare şi cardioprotectoare; exercită efecte reglatoare în funcţiile imună, respiratorie, reproductivă, gastrointestinală, renală sau hepatică; intervine în modularea apoptozei, inflamaţiei sau citoprotecţiei. Anormalităţi în metabolismul şi funcţiile CO au fost corelate cu procese patologice precum neurodegenerarea, hipertensiunea, insuficienţa cardiacă. (4,5)

Producţia endogenă de monoxid de carbon

Majoritatea CO endogen rezultă în urma degradării hemului sub acţiunea hemoxigenazei, alţi produşi de metabolism fiind fierul şi biliverdina, cu generarea ulterioară de bilirubină din biliverdină.

Există trei izoforme de hemoxigenază (HO): HO1 este forma inductibilă, HO2 este forma constitutivă exprimată în numeroase ţesuturi, iar HO3 este o altă formă constitutivă imcomplet caracterizată. Mai bine cunoscute, HO1 şi HO2 se regăsesc în variate ţesuturi, incluzând celulele endoteliale, muşchii netezi şi ţesutul neuronal. HO2 este *forma predominantă* de HO la nivelul sistemului nervos central (bulb olfactiv, celule piramidale in cortex şi hipocampus, cerebel şi nucleu caudat) şi joacă un rol major în producţia de CO neuronal; expresia HO2 are un rol protector neuronal. HO1 este şi ea implicată în producerea de CO neuronal, fiind exprimată într-o serie de condiţii patologice la nivelul cortexului, celulelor piramidale din hipocampus, la nivelul *stratum oriens*, la nivelul unor populaţii neuronale sau non-neuronale din cerebel, diencefal, trunchi cerebral. (4,5)

Rolul sistemului hemoxigenază/CO în modularea nocicepţiei

Interacţiunea sistemului hemoxigenază/CO cu sistemul nitricoxid sintază/NO.

Cele două sisteme interacţionează la diferite nivele, cu efect sinergic sau de antagonism, având drept consecinţă un mecanism integrat de echilibrare a funcţiilor celulare. Interacţiunea CO/NO-GMPc are ca rezultat modularea căilor de transmitere a durerii atât în sens nociceptiv, cât şi analgezic. (4,7,18)

Multe dintre căile de transmitere a semnalelor sunt comune pentru doi dintre membrii nou definitei clase de transmiţători gazoşi - monoxidul de carbon şi oxidul de azot (NO). Deşi cele două molecule sunt implicate în funcţii reglatoare fizilogice similare, există câteva diferenţe funcţionale. (18)

În timp ce CO este produs de HO, NO este produs de nitric oxid sintază (NOS). Odată generaţi, ambii monoxizi acţionează asupra GCs tip 1α (guanilat ciclaza solubilă), cu generarea de GMPc. Ţinta GMPc este cel mai probabil protein-kinaza dependentă de GMPc (PKG), în timp ce metabolizarea GMPc este realizată de fosfodiesteraze (PDE), cu încheierea funcţiilor sale de moleculă semnal. (7)

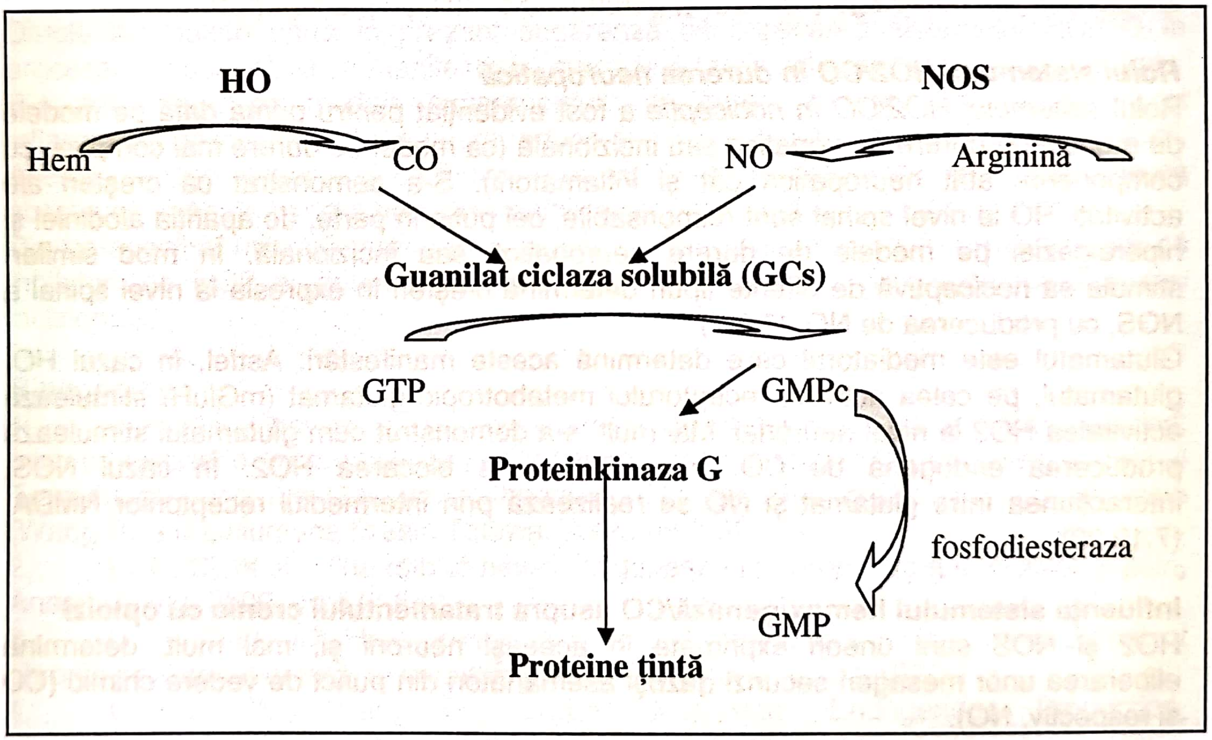


Figura 1. Reprezentarea schematică a sistemului CO/NO – GMPc

Rolul CO în durerea inflamatorie

Mediatorii hiperalgezici (prostanoizi, amine simpatomimetice, etc.) declanşează o serie de evenimente moleculare asociate cu hipersensibilizarea nociceptorilor. Aceste evenimente sunt dependente de intervenţia nucleotidelor ciclice. Reglarea funcţională ascendentă sau descendentă a sensibilităţii neuronului primar senzitiv este rezultatul echilibrului dintre balanţa concentraţiei neuronale de Ca^{2+}/AMPc şi GMPc. (6,11,12)

Astfel, s-a demonstrat că AMPc mediază hipersensibilizarea ca răspuns la stimularea nociceptivă mecanică, în timp ce GMPc contracarează efectele AMPc, producând un efect antinociceptiv. (6,12,13)

Monoxidul de carbon endogen intervine în modularea procesului inflamator, această activitate depinzând de *expresia formei inductibile de hemoxigenază, HO1*. Mai exact, la nivelul leziunii inflamatorii se poduce stimularea căii HO1/CO, iar CO rezultat activează GCs şi determină o creştere a GMPc, cu efect antinociceptiv. (13,14,15,16,17)

În plus faţă de rolul antinociceptiv al CO în hipersensibilizarea nociceptivă inflamatorie, sistemul HO/CO realizează *medierea directă* a unui efect antiinflamator printr-o varietate de alte mecanisme: (5,6,14,15,17)

- inhibarea expresiei moleculelor de adeziune - reglarea ascendentă a HO în condiţii de stres local are ca şi consecinţă scăderea semnificativă a expresiei ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară 1) ca răspuns la lezarea tisulară. Aceste efecte determinate de HO apar ca urmare a creşterii producerii enzimatice de bilirubină.
- Date recente arată că CO blochează intrarea limfocitelor T în ciclul celular şi reduce secreţia de interleuchină 2 (IL2) la nivelul acestor celule, atunci când are loc stimularea lor de către anticorpi anti CD3 / anti CD28.
- CO determină şi activarea selectivă a MAPK, cu efecte citoprotectoare şi antiinflamatorii.
- Hiperexpresia de HO1 la nivelul macrofagelor inhibă sinteza de factor stimulator al coloniilor de macrofage (GM-CSF), determinând inhibiţia proliferării celulare.

Rolul sistemului HO2/CO în durerea neuropatică

Rolul *sistemului HO2/CO în nocicepţie* a fost evidenţiat pentru prima dată pe modele de modele de durere neuropatică sau incizională (ca model de durere mai complex, cu componente atât neuropatice cât şi inflamatorii). S-a demonstrat că creşteri ale activităţii HO la nivel spinal sunt responsabile, cel puţin în parte, de apariţia alodiniei şi hiperalgeziei pe modele de durere neuropatică sau incizională. În mod similar, stimularea nociceptivă de diferite tipuri determină creşteri în expresia la nivel spinal a NOS, cu producerea de NO. (2,3,7)

Glutamatul este mediatorul care determină aceste manifestări. Astfel, în cazul HO, glutamatul, pe calea activării receptorului metabotropic glutamat (mGluR) stimulează activitatea HO2 la nivel neuronal. Mai mult, s-a demonstrat cum glutamatul stimulează producerea endogenă de CO, care dispare la blocarea HO2. În cazul NOS, interacţiunea între glutamat şi NO se realizează prin intermediul receptorilor NMDA. (7,19,20)

Influenţa sistemului hemoxigenază/CO asupra tratamentului cronic cu opioizi

HO2 şi NOS sunt uneori exprimate în aceeaşi neuroni şi, mai mult, determină eliberarea unor mesageri secunzi gazoşi asemănători din punct de vedere chimic (CO şi respectiv, NO).

Iniţial s-a demonstrat că NOS joacă un rol important în apariţia toleranţei la efectul analgezic al medicaţiei opioide (prin activarea sistemului NOS la administrarea de opioid), cu limitarea efectului analgezic. În plus, expresia NOS este crescută la nivelul măduvei spinale a animalelor de experienţă cu toleranţă la morfină; mai mult, inhibiţia activităţii enzimatice a NOS reduce gradul de toleranţă care apare la administrarea morfinei.

Pornind de la analogia existentă între HO şi NOS, s-a demonstrat că atât expresia (nivelul de HO2 ARNm) cât şi activitatea HO2 sunt crescute la nivelul cornului dorsal al măduvei spinale la animalele care au primit morfină. Lipsa instalării toleranţei la morfină la linii de şoareci knok-out pentru HO2 a dovedit că HO2 este implicată în apariţia toleranţei la opoizi. (8,9,10)

Deoarece s-a observat că inhibitorii de HO2 prezintă un efect analgezic semnificativ pe un număr de modele de durere, este foarte posibil ca creşterea concentraţiei HO2 la expunerea cronică la opioizi să contribuie la hiperalgezia care apare la întreruperea administrării cronice (hiperalgezia la opioizi). (8,9,10)

Mecanismul prin care HO intervine în toleranţa şi hiperalgezia la opioizi este încă neclar, dar este foarte probabil să fie corelat cu căile utilizate de sistemul NOS, HO stimulând activitatea maximală a NOS şi a guanilat ciclazei. (10)

Remarce finale

Din păcate, studiile existente până în prezent referitor la implicaţiile monoxidului de carbon în procesul algezic sunt limitate, mai ales în ceea ce priveşte interacţiunea sistemului hemoxigenază (HO)/CO cu sistemul nitricoxid sintază/NO în nocicepţie. O evaluare critică a studiilor citate în literatură demonstrează că limitările sunt legate de:

- Studierea separată a doar unuia dintre cei doi transmiţători gazoşi implicaţi în nocicepţie, ceea ce face dificilă elucidarea rolului unui sistem enzimatic mult mai complex.
- Utilizarea în studiile experimentale citate a unei multitudini de specii şi linii modificate, ceea ce face dificilă interpretarea unitară a datelor.
- Lipsa unor studii detaliate pentru toate izoformele enzimelor implicate.

Datele acumulate până în prezent sugerează că implicarea sistemului HO/CO în procesarea nociceptivă se manifestă cu precădere la nivelul sistemului nervos central.

S-a demonstrat pe modele experimentale de durere neuropatică, incizională şi inflamatorie că inhibitorii de HO2 pot reduce alodinia şi hiperalgezia de variate etiologii. Aceste rezultate sugerează că inhibitori de HO2, administraţi sistemic (cu condiţia ca aceştia să străbată bariera hematoencefalică) ar putea fi utilizaţi ca analgezice.

Din perspectiva utilizării terapeutice, rezultatele acumulate până în prezent arată că inhibitorii de HO2 ar putea fi dezvoltaţi pentru tratamentul durerii neuropatice sau incizionale.

Bibliografie

1. Wang R., Chapter 1: The involvment of gasotransmitter biology and medicine: from atmospheric toxic gases to endogenous gaseous signaling molecules, in Signal Transduction and the Gasotransmitters:NO, CO and H_2S in Biology and Medicine (Wang R., Ed.), Humana Press, Totowa, 2004, pp 3-32
2. Li X., Clark JD, The role of heme oxygenase in neuropathic and incisional pain, Anesth Analg, 2000, 90:677-682
3. Li X., Clark JD, Heme oxygenase type 2 participates in the development of chronic inflammatory and neuropathic pain, J Pain, 2003, 4:101-107
4. Lingyun W., Wang R., Carbon Monoxide: Endogenous Production, physiological functions and pharmacological applications, Pharmacol Rew, 2005, 57:585-630
5. Pae HO, Oh GS, Choi BM, Chae SC, Kim ZM, Chung KR, Chung HT, Carbon monoxide produced by heme oxigenase-1 suppresses T cell proliferation via inhibition of IL2 production, J Immunol, 2004, 172:4744-4751
6. Steiner AA, Branco LGS, Cunha FQ, Ferreira SH, Role of the heme oxygenase/carbon monoxide pathway in mechanical nociceptor hypersensitivity, British Journal of Pharmacology, 2001, 132:1673-1682
7. Shi X, Shi X, Clark JD, Formalin injection causes a coordinated spinal cord CO/NO-cGMP signaling system response, Molecular Pain, 2005, 1:33
8. Li X, Clark JD, Chronic morphine exposure and the expresion of heme oxygenase type 2, Molecular Brain Research, 2000, 75:174-184
9. Li X, Clark JD, Spinal cord nitric oxide synthase and heme oxygenase limit morphine induced analgesia, Molecular Brain Research, 2001, 95:96-102

inv: 170808

EXPERIMENTAL DATA REGARDING THE ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF SYSTEMICALLY ADMINISTERED MAGNESIUM CHLORIDE

Bogdan Tamba, Irina M. Jaba, Liliana Tarţău, Dunărea Georgeta Ionescu, Ostin C. Mungiu

Disciplina de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie
U.M.F. "Gr.T.Popa" Iaşi

Abstract:

Magnesium is the fourth most abounding cation in the body and the second after potassium inside the human cell. Magnesium is necessary for the presynaptic release of acetylcholine from nerve endings and may produce effects similar to calcium-entry-blocking drugs.

As magnesium blocks the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor and its associated ion channels, it can prevent central sensitization caused by peripheral nociceptive stimulation.

The present paper is trying to identify more experimental arguments for a magnesium role in nociception. Different tests were utilized to evaluate the antinociceptive effect or the influence on behavior of the substances tested: thermal nociception (hot plate test, tail flick test), chemical.

The nociceptive evaluation secondary to Magnesium intraperitoneal administration has shown a statistically significant increase in response latencies for hot-plate and for tail-flick thermal nociceptive stimulation. The intraperitoneal administration of Magnesium also induced a significant increase in latencies to nociceptive thermal stimuli in mice tested. Statistical analysis of the results was performed using the one-way ANOVA test.

Values for response latencies obtained for hot-plate and tail-flick tests prove that Magnesium administered systemically produces an analgesic effect under thermal nociceptive stimulation. Although limited in time, this action is especially strong 30 minutes after Magnesium treatment.

The mechanism through which Magnesium exerts its analgesic effect is still unclear, although it is possible to be explained by a blockade of several types of receptors, as shown by recent research.

Introduction

Magnesium is the fourth most abounding cation in the body and the second after potassium inside the human cell. Magnesium is necessary for the presynaptic release of acetylcholine from nerve endings and may produce effects similar to calcium-entry-blocking drugs. (12) Magnesium ions are involved as a cofactor in about 300 known enzymatic reactions in the body and in several important proceses such as hormone receptor binding, gating of calcium channels, transmembrane ion flux, neurotransmitter release. (9)

Many authors have studied the role of magnesium sulfate for postoperative analgesia. (5,10,11)

As magnesium blocks the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor and its associated ion channels, it can prevent central sensitization caused by peripheral nociceptive stimulation. (4,6,7,9)

An inverse relationship has been demonstrated between the severity of pain with different painful medical and surgical conditions and the serum magnesium concentration. (9)

Having this background as starting point, the present paper is trying to identify more experimental arguments for a magnesium role in nociception.

Materials and methods

Animals. All experimental procedures employed in the present study were strictly in accordance with the international guidelines regarding ethics. The animal breeding facility of the Central Drug Testing Laboratory, “Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi supplied male Swiss-Webster mice with an average weight of 20g (± 2g). The animals were housed in a temperature controlled room (21°C ± 2°C) with a 12 hours/12 hours light/dark cycle, 4 mice per cage, and allowed to acclimate for at least 24 hours before use, with free access to food and water.

Drug administration. Groups of 7 mice were treated with magnesium (Magnesium) chloride (Sigma-Aldrich Chemie GmbH) 300 magnesium/kg body weight, 1 ml solution administered intraperitoneal. The control group received an equal volume of saline.

Analgesic tests. Different tests were utilized to evaluate the antinociceptive effect or the influence on behavior of the substances tested: thermal nociception (hot plate test, tail flick test), chemical. (9)

For the **tail flick latency test**, animals were placed inside restraining cages at least 5 min before tail flick latency determination. Constant heat intensity was applied to the dorsum of the lower third of the animal's tail and when the animal flicked its tail in response to the noxious thermal stimulus, both the heat source and the timer were stopped automatically. A maximum tail flick latency of 9 sec was permitted to minimize tissue damage to the mouse's tail. The test was performed at 15, 30, and 60 minutes after the administration of substances or saline (control).

For the **hot-plate latency test**, a rectangular metal surface was heated to a temperature of 55 ± 0.5°C. The antinociceptive response was the latency observed from the time the mouse was placed on the heated surface until the first overt behavioral sign of nociception such as (i) the mouse licking a hind paw, (ii) vocalization, or (iii) an escape response. The timer was stopped by a foot-operated pedal and the rat was immediately removed from the hotplate. A maximum hotplate latency of 60 seconds was used to prevent tissue damage to the mouse's paws. The nociceptive response was the latency observed from the time the animal was placed on the heated surface until the first overt behavioral sign of nociception. Hot-plate test was performed at 15, 30, 60, and 90 minutes after the administration of substances or saline (control).

Treatments that produced a significant increase in the latency response in hot plate or tail flick tests were considered to be antinociceptive.

Data analysis. Statistical analysis of the results was performed using the one-way ANOVA test. The *p* values less than 0.05 were used to indicate a significant difference for all tests. Mean values of the test groups were routinely compared with control values collected the same day.

Results and discussion

The nociceptive evaluation secondary to Magnesium (300 magnesium/kg b.w.) intraperitoneal administration has shown a statistically significant increase in response latencies for hot-plate thermal nociceptive stimulation. (Table 1) This antinocieptive effect reached its peak at 30 minutes ($p<0.01$) and lasted for a time interval of 60 minutes. (Figure no. 1)

The intraperitoneal administration of Magnesium also induced a significant increase in latencies to nociceptive thermal stimuli in mice tested for tail-flick test. (Figure no. 2) The peak values were reached at 30 minutes consequently to Magnesium administration. (Table 2)

The mechanisms involved in the pain modulation induced by the magnesium ion are still under research. It is known that the NMDA receptor is inhibited by the Magnesium ions. (4,6,7,9) and that intrathecal doses of MagnesiumSO_4 suppress the NDMA receptor-dependant phase 2 of the formalin test. However, the magnesium chloride is ineffective in reducing the mechanical induced allodynia (a model of persistent pain in which NMDA receptor activation is expected). (2) Furthermore, another recent study showed that the antinociceptive efficacy of magnesium ions in a tail flick test was not caused by the interference with the NMDA receptor. (8)

Other mechanisms which could explain the Magnesium induced pain modulation involve the P2X(3) receptors located on the nociceptive neurons (receptors possible inhibited by high Magnesium concentrations leading to a limit in the ATP-mediated nociception (3)) and the sensitization of the TRP vanilloid subtype 1 receptor by extracellular Magnesium2+, thus contributing to the inflammatory pain signalling. (1)

The analgesic effect observed secondary to Magnesium treatment in this research is consistent with previous animal models observations, although more detailed studies targeting the mechanism of Mn antinociceptive activity are necessary.

Conclusions

Values for response latencies obtained for hot-plate and tail-flick tests prove that Magnesium administered systemically produces an analgesic effect under thermal nociceptive stimulation. Although limited in time, this action is especially strong 30 minutes after Magnesium treatment.

The mechanism through which Magnesium exerts its analgesic effect is still unclear, although it is possible to be explained by a blockade of several types of receptors, as shown by recent research.

Table 1. Hot-plate test latencies (seconds). The asterix marks a significant difference compared with the initial values (0 minutes determination) 0.05

Determination time	**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**Std. Error**	**95% Confidence Interval**		**Minimum**	**Maximum**	**P Dunnett post-hoc test**
					Lower Bound	**Upper Bound**			
0 minutes	5	12,4400	1,85149	,82801			9,20	13,80	
15 minutes	5	13,2400	4,09304	1,83046	-8,3601	6,7601	7,70	17,60	,998
30 minutes	5	18,6400	2,83602	1,26831	-11,5110	-,8890	16,20	22,50	,024*
60 minutes	5	14,5200	4,09170	1,82986	-9,6376	5,4776	7,50	17,70	,862

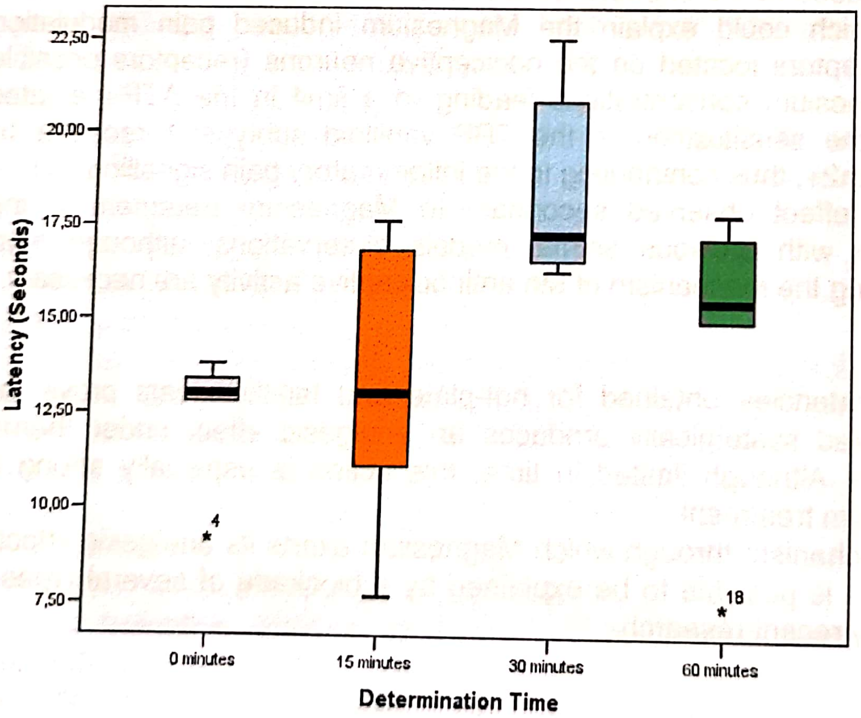


Figure 1. Hot-plate test latencies (seconds)

Table 2. Tail-flick latencies (seconds). The asterix marks a significant difference compared with the initial values (0 minutes determination) p<0.05

Determination time	**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**Std. Error**	**95% Confidence Interval**		**Minimum**	**Maximum**	**P Dunnett post-hoc test**
					Lower Bound	**Upper Bound**			
0 minutes	5	7,2200	,31145	,13928			6,70	7,50	
15 minutes	5	7,5000	,29155	,13038	-,9227	,3627	7,20	7,90	,625
30 minutes	5	7,7400	,38471	,17205	-1,2731	,2331	7,30	8,30	,216
60 minutes	5	7,6000	,29155	,13038	-1,0227	,2627	7,40	8,10	,343

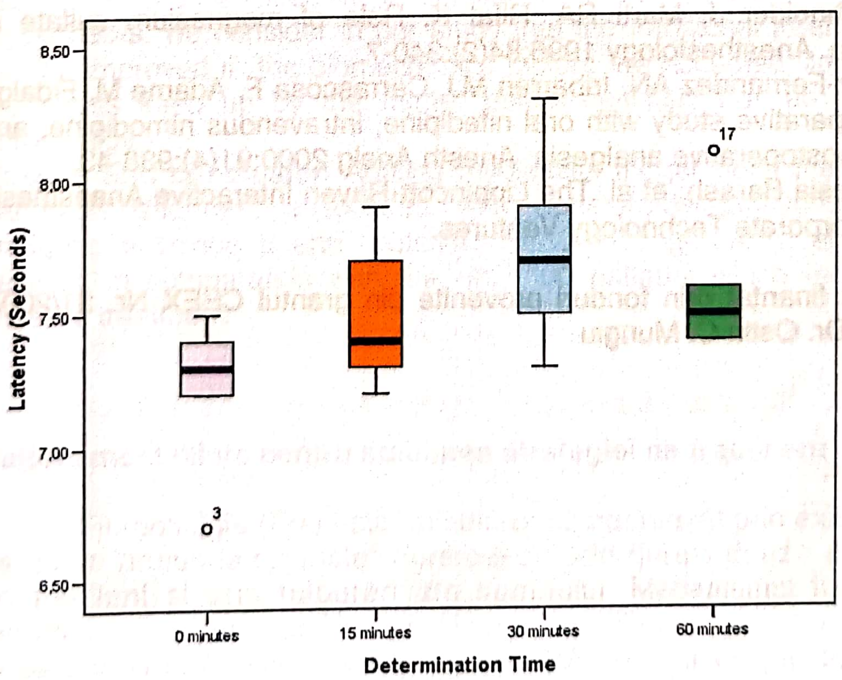


Figure 2. Tail-flick latencies (seconds)

CONTRIBUȚII ÎN MANAGEMENTUL FIBROMIALGIEI – ABORDARE FARMACOLOGICĂ ŞI NON-FARMACOLOGICĂ ---- CONTRIBUTION IN THE FIBROMIALGY TREATMENT - PHARMACOLOGICAL AND NON - PHARMACOLOGICAL APPROACH

Gabriela Raveica

Universitatea din Bacău, Facultatea de Ştiințe ale Mişcării, Sportului şi Sănătății, Secția de Kinetoterapie

Abstract

Fibromyalgia is a chronic condition affecting primarily (~90%) women and causing severe fatigue, problems sleeping, and pain all over the body. Nobody has clearly identified the cause, and up until now, nobody has found a cure. Fibromyalgia is not recognised and classified like a real disease in our country.

Hypothesis: we consider in our study that the traditional treatment (pharmacological) can be improved if the biomechanics factors are accepted like causal factor because the stress keep up by the trigger points definitely has an aggravating impact on fibromyalgy.

Results and conclusion Appling myofascial trigger point therapy, a highly effective hands-on treatment associated with nonsteroidal anti-inflamatory (indometacin), analgetic, antioxidants and stretching on 30 patients, the sever fatigue and pain could be limit, in comparation with the other 60 patients which received only medical or physical treatment.

Raționament clinic pentru stabilirea strategiei de tratament

Fibromialgia (FM) este un sindrom caracterizat prin existența mai multor zone de dureri profunde („puncte" dureroase), prin dureri difuze cu o durată mai mare de trei luni şi prin tulburări ale somnului. Mecanismul fiziopatologic, incomplet argumentat, ar putea implica [3, 9] un dezechilibru al neurotransmițătorilor sistemici şi ar perturbări biohimice. Deşi frecventă, FM este rar diagnosticată, datorită confuziei care se face cu alte suferințe reumatice (în primul rând cu reumatismul psihogen) şi din cauza lipsei unor simptome patognomonice. Durerea profundă este de obicei referită şi interpretată eronat, ajungând în alte zone ale „imaginii corpului". *Opinia noastră* este că, fibromialgia şi durerea miofascială coexistă în cele mai multe situaţii. Diferenţele ar putea apărea doar din cauza modalităţii prea subiective de diagnosticare, care poate preta la multe interpretări, în funcţie de examinator. Evenimente declanşatoare, cum ar fi suprasolicitarea musculară, traumatisme sau îmbolnăviri repetate, pot determina apariţia unei dureri în cascadă.

Concepte actuale privind tratamentul fibromialgiei

Tratamentul clasic aplicat în marea majoritate a clinicilor de specialitate din străinătate [1,2,7,9] cuprinde: antidepresive (pentru ameliorarea tulburărilor de somn, a toleranţei la durere şi a stării depressive), relaxante musculare (pentru reducerea tensiunii şi a durerii musculare), antiinflamatorii nesteroidiene (ex. Ibuprofen, pentru a reduce inflamaţia şi intensitatea durerii), analgetice (de tipul Tylenol, Darvocet pentru calmarea durerii), psihoterapie (din considerentele că stresul poate cauza fibromialgia), exerciţii aerobice care ar ameliora depresia şi ar contribui la calmarea durerii musculare. În *opinia noastră*, se pierde din vedere pacientul în sine. Eficienţa unui tratament ar trebui determinată din două puncte de vedere: 1. timp (efectele tratamentului în timp), 2. calitatea vieţii rezultată în urma tratamentului. În cadrul cercetării noastre am putut constata faptul că tratamentele anterioare efectuate de subiecţi nu aduseseră ameliorări semnificative din perspectivele menţionate mai sus. Intervenţia noastră a urmărit în primul rând identificarea nivelurilor la care au apărut erorile. Este adevărat faptul că majoritatea indivizilor prezintă anomalii de postură, dar nu toţi au simptomele fibromialgiei. Explicaţia noastră este că factorii individuali au o importanţă deosebită în exprimarea simptomelor FM, cu atât mai mult cu cât există şi contextul acestor anomalii.

Ipoteze

Am pornit de la acordarea unei atenţii mai mari factorilor biomecanici, consideraţi de noi principali în fiziopatologia fibromialgiei, prin stresul provocat de existenţa punctelor trigger şi inflamaţie, depistate la toţi pacienţii.

Material şi metodă

Experimentul s-a derulat timp de un an, pe un lot de 90 de bolnavi, sex feminin, vârsta cuprinsă între 35 – 50 ani diagnosticaţi cu sindrom fibromialgic, aflaţi în evidenţele Policlinicii Spitalului Judeţean Bacău, încadraţi la Codul M79.0 (Clasificarea Internaţională a Maladiilor – Revizia 10). Selectarea bolnavilor din lotul experimental a ţinut cont de criteriile ACR (American College of Rheumatologist) pentru diagnosticul de fibromialgie.

Subiecţii au fost împărţiţi în trei loturi egale, care au urmat trei tipuri de tratament:

1. Lotul A a urmat numai tratament medicamentos cu antiiflamatoare nesteroidiene (de tipul indometacinei), antalgice (de tipul paracetamolului) şi vitamina C
2. Lotul B a urmat numai tratament kinetoterapeutic (2 şedinţe X 45 min./săpt.)
3. Lotul C a urmat tratament combinat: AINS (indometacin, 1 tb./zi administrată seara, la ora 20), antalgice (de tipul paracetamolului, 1 tb. seara) şi vitamina C (6 tb. /zi) şi tratament kinetoterapeutic (2 şedinţe 45 min./săpt.)

Scopul asocierii vitaminei C a fost ameliorarea activităţii enzimatice din stresul oxidativ, care am presupus că apare la pacienţii cu fibromialgie dată fiind scăderea anduranţei statice constatată prin efectuarea unor teste specifice. Experimentul s-a derulat pe o perioadă e 3 luni. Parametrii evaluaţi au fost: 1. numărul de arii dureroase corelat cu nivelul general de durere evaluat pe o scală de 10 cm dublu marcată, numeric şi verbal, numerotată din centimetru în centimetru, cu originea 0 corespunzând lipsei durerii şi 10 - scorul ce reprezintă durerea maximă posibil, cu etapele intermediare durere uşoară, deranjantă, moderată şi severă; 2. identificarea nivelului general de satisfacţie pentru calitatea vieţii Numărul de arii dureroase a fost apreciat prin depistare palpatorie a punctelor trigger, urmată de identificarea zonelor de durere referită. Cuantificarea s-a făcut iniţial, lunar şi la finalul experimentului şi a fost corelată cu nivelul general de durere. Nivelul de calitate a vieţii a fost apreciat cu ajutorul scalei de la 1 – 10, controlat, pentru obiectivitate, cu nivelul de anxietate Hamilton, în raport cu simptomatologia .

Pentru aprecierea rezultatelor calcularea indicilor de evaluare a evoluţiei fiecărui pacient s-a realizat astfel:

Indicele dureros **ID** este calculat pe baza scorurilor iniţiale şi finale ilustrând scăderea scorului de durere ca urmare a tratamentului şi va avea valorile:

- **3** dacă durerea a dispărut complet sau peste 90%
- **2** dacă s-a ameliorat semnificativ (reducere a scorului dureros cu minim 3 sau ameliorare de peste 50% dar minim 2) Ex.: 4-2 = 2 (50%)
- **1** dacă s-a ameliorat uşor (reducere a scorului cu maxim 2,5 dar sub 49%) Ex.: 5-3 = 2 (40%)
- **0** fără ameliorare sau reducere a scorului dureros cu maxim 1
- **IFE=ID X (2-Tf/Ti)** - indicele final de eficienţă pentru evoluţia durerii
- **IGE = IFE + B** (beneficii) – **R** (recidive) – **P** (efecte adverse, iatrogenie) - indicele general de eficienţă = calitatea vieţii

Rezultate şi discuţii

1. Proporţia cazurilor cu remisiune completă sau ameliorare semnificativă a simptomelor (Indice de durere la sfârşitul terapiei ID > 2) a fost mai mare în lotul C comparativ cu A

2.Calitatea vieţii reflectată prin IGE este mai bună la lotul C faţă de loturile A şi B

Nivelul de încredere calculat de 99% (p=0.0084 deci mai mic decat 0,01) a determinat posibilitatea respingerii ipotezei nule şi confirmarea ipotezei cercetării, că o abordare combinată a patologiei fibromialgiei, are rezultate superioare abordării uzuale conservative alopate. Similar am demonstrat (p<0,01) că această abordare farmacologică şi non-farmacologică are efecte superioare şi la distanţă prin îmbunătăţirea calităţii vieţii în general, reducerea recidivelor şi alte beneficii, IGE (ce reflectă aceste efecte) asociat grupului C fiind aproape dublu celui asociat lotului A (4,5 faţă de 2,5)

Concluzie

Prin aplicarea tratamentului punctelor trigger (masaj mio-fascial) asociat cu stretching-ul muşchilor afectaţi şi corectarea posturii, s-a obţinut optimizarea tratamentului farmacologic, respectiv administrarea AINS de tipul indometacinei. Tratamentul a ţinut cont de existenţa unui fenomen inflamator cauzat şi întreţinut de modificările structurale şi metabolice musculare. Eficienţa superioară mediei tratamentului alopat, a fost demonstrată prin prisma rezultatelor imediate, cât mai ales prin scăderea recidivelor şi creşterea calităţii vieţii.

Bibliografie

1. Brasseur L., Traitement de la douleur, Douin, 1997.

ANALIZĂ CRITICĂ ASUPRA STUDIILOR DE SPECIALITATE CU REFERIRE LA TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL FIBROMIALGIEI

Gabriela Raveica

Universitatea din Bacău, Facultatea de Ştiinţe ale Mişcării, Sportului şi Sănătăţii, Secţia de Kinetoterapie

Abstract

This study is a component of PhD research in fibromyalgia, in order to establish the clinical reasoning before the treatment. In treatment trials subgroups of patients can be identified which improve and therapies can be compared. Furthermore the long term efficacy and tolerability of therapies should be studied. The conclusions of the critical analysis were:
Treatment strategies aimed only at one of the symptoms of the fibromyalgia syndrome seem not to be appropriate. The fibromyalgia syndrome has to be considered as a chronic pain syndrome, with many implications for social and emotional functioning, and therefore these aspects have to be taken into account as well. To achieve this a multidisciplinary approach is necessary. The choice for relevant outcome variables is a very difficult one and many different variables are used. this makes it even harder to compare the different studies. Many trials were not able to show that the occurrence of a positive change after an intervention was not merely due to a placebo-effect. With a small number of patients a type II error is large and the power of the study (sensitivity) very low. Follow-up assessments and study length were mostly short and number of patients were small. Longterm follow up studies to establish the longterm effects of treatment protocols are very needed.

Introducere

Acest studiu s-a realizat în cadrul cercetării pentru lucrarea de doctorat, fiind parte integrantă în stabilirea premizelor pentru elaborarea strategiei de tratament în fibromialgie. Din 1987, Asociaţia Medicală Americană (AMA) recunoaşte fibromialgia (FM) ca pe „o maladie şi o cauză potenţială de disabilitate". Fibromialgia este acceptată, în acest moment, ca o entitate clinică legitimă, de către multe asociaţii respectate din întreaga lume, inclusiv Organizaţia Mondială a Sănătăţii (Starlanyl, 1996).
În ţara noastră studiile pe fibromialgie sunt rare şi apărute în reviste de circulaţie strict specializată, mai puţin vizibile în baza de date a librăriilor internaţionale (ex. Cochrane). Din acest raţionament, analiza noastră nu le-a vizat în această etapă.

Analiza premizelor pentru studiile de specialitate în tratamentul fibromialgiei

Cu ajutorul experimentelor terapeutice pot fi identificate grupele de pacienţi la care s-au înregistrat progrese şi se poate face o comparaţie. Pe lângă aceasta, **eficienţa pe termen lung** şi **tolerabilitatea tratamentelor** trebuie luate în considerare. În 1991 Simms, împreună cu Nelson şi Goldenberg (3), au raportat dezvoltarea unor criterii preliminare de evaluare a răspunsului la tratamentul fibromialgiei. Ei au analizat evaluările rezultatelor unui studiu randomizat controlat pentru amitriptilină şi naproxen, folosind **analiza logică regresivă treptată**. Ei au stabilit că progresele clinice nu au fost până atunci uniform definite. Au mai identificat şi **variabilele clinice** a căror evaluare este importantă pentru fiecare pacient care primeşte tratament efectiv sau placebo. O deficienţă a studiului, remarcată şi de autori, a fost lipsa evaluării rezultatelor şi din punct de vedere psihologic şi funcţional.

În opinia noastră, rezultatele diferitelor terapii sunt evaluate după **alte variabile**, care ar putea fi clasificate astfel:

1) studii în care se evaluează numai nivelul durerii
2) studii în care se evaluează numai calitatea somnului şi fatigabilitatea
3) studii în care se evaluează numai schimbările de comportament şi starea de bine.

Variabile de luat în considerare, într-o evaluare complexă	**Variabile luate în prezent în considerare, în mod izolat**
- evaluarea fizică globală - evaluarea somnului pacientului - scorul punctelor sensibile	- nivelul durerii - calitatea somnului şi fatigabilitatea -schimbări de comportament şi ale stării de bine.

Analiza cercetărilor farmaco-clinice privind administrarea antiinflamatoarelor şi antidepresivelor triciclice în tratamentul fibromialgiei

Durerea este simptomul major în fibromialgie. Senzaţia de "amorţire" matinală este de asemenea menţionată de bolnavii cu fibromalgie. În mod logic, o parte din studii s-au orientat spre determinarea eficienţei antiinflamatoarelor, folosite în mod curent pentru tratamentul bolilor reumatice. **Antiinflamatoarele nesteroidiene** sunt cele mai uzuale, fiind considerate eficiente în sindromul fibromialgic. O serie de autori apreciază acest fapt drept *anecdotic*, din considerentul că fibromialgia nu este o condiţie inflamatorie, afirmând că, proabil, efectul AINS se datorează acţiunii lor *analgetice*. Se crede că aceste efecte sunt mediate prin mecanisme periferice, incluzând o diminuare a sensibilităţii receptorilor nervoşi periferici, determinată de scăderea sintezei periferice de prostaglandine.

Studiile lui Yunus (5) sunt foarte bine structurate şi el descrie rezultatele pe termen scurt (6 săptămâni) într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, pentru **Ibuprofen**, administrat în sindromul fibromialgic. *Variabilele studiate* au fost: examinarea punctelor tender şi autoevaluarea simptomelor privitoare la durere, fatigabiltatea, somn, depresie, anxietate şi stress. Nu au fost găsite diferenţe semnificative între grupul la care s-a administrat ibuprofen şi grupul placebo, iar punctele *sensibile* s-au îmbunătăţit în timp la ambele grupuri. Progresele constatate au fost interpretate pe seama intervenţiei fizice asociate sau a interacţiunilor studiului. Yunus a tras concluzia că rezultatele lui arată că AINS nu au avut un efect benefic în fibromialgie şi că durerea din fibromialgie are, probabil, un mecanism central. Din alt punct de vedere, durata

studiului său a fost prea scurtă şi insuficientă pentru aprecierea unui efect pozitiv, care ar fi putea fi evident după o perioadă mai lungă de timp.
O comparaţie, prin studiu dublu-orb, între administrarea **Ibuprofen** – placebo şi ibuprofen – **Meptazinol** a fost realizată de Le Gallez şi colab. (6), la bolnavi cu reumatism al ţesuturilor moi (abarticular). Meptazinolul este un analgezic cu acţiune centrală, având proprietăţi opioid-antagoniste. Co- administrarea experimentală a ibuprofenului şi meptazinolului a demonstrat potenţarea şi prelungirea efectului analgetic al meptazinolului atât la modelele animale cu inflamaţie cât şi la cele neinflamate. Studiul a fost randomizat, dublu-orb triplu-încrucişat de placebo, ibuproen şi iburpofen plus meptazinol. Durata studiului a fost, iar, scurtă, numai de 7 săptămâni. Pacienţii, a căror impresie a fost evaluată la începutul şi sfârşitul intervenţiei, au manifestat o preferinţă clară pentru tratamentele active şi nu pentru placebo şi slabă preferinţă pentru combinare. Russell şi colaboratorii au urmărit în 1991 (7) efectul ibuprofenului în combinaţie cu **alprazolam** la bolnavii cu fibromialgie. Experimentul a fost randomizat, dublu-orb, controlat cu grup martor şi placebo. Autorii nu au găsit relaţii semnificative între măsurătorile clinice ale disconfortului fizic şi măsurătorile psihologice. Această observaţie ar putea fi o dovadă impotriva părerii că durerea din fibromialgie ar avea o etiologie psihologică. Progresul clinic apreciat prin nivelul severităţii bolii şi al sensibilităţii la palpare în punctele *sensibile* a fost mai mult aparent la pacienţii care au primit atât ibuprofen cât şi alprazolam. Goldenberg şi colaboratorii [6] au realizat un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, folosind **Amitriptilina** şi **Naproxenul** la bolnavii cu fibromialgie. Goldenberg administrează amitriptilină timp de 6 săptămâni la un grup şi obţine rezultate semnificative pentru toţi parametrii, atât în evaluarea globală făcută de medic cât şi de pacienţi, pentru nivelul durerii, dificultăţile somnului, fatigabilitatea la trezire şi scorul punctelor *sensibile*. În schimb, pacienţii care au luat Naproxen nu au demonstrat progrese semnificative la nici un parametru.

Concluziile analizei critice

1. Strategiile de tratament care se adresează mai mult unuia din simptomele fibromialgiei, par a nu fi cele mai potrivite.
2. Sindromul fibromialgic trebuie să fie considerat un sindrom de durere cronică, cu foarte multe implicaţii sociale şi emoţionale, care ar trebui luate în considerare. Pentru atingerea acestui scop este necesară abordarea multidisciplinară.
3. Alegerea variabilelor de analizat este foarte dificilă, adeseori variabilele prea diferite împiedicând compararea diferitelor studii.
4. Multe experimente nu pot demonstra că apariţia unei schimbări pozitive nu se datorează doar unui efect placebo. Păstrarea caracterului orb al studiului a fost de asemenea foarte dificil în multe studii.
5. Se pune problema dacă diferenţele între rezultatele diferitelor tipuri de tratament experimentate sunt statistic semnificative, dacă lotul de subiecţi a fost suficient de mare. Cu un număr mic de pacienţi apare o eroare de tip II prea mare, iar importanţa studiului şi sensibilitatea lui sunt foarte scăzute.
6. Evaluarea finală şi durata studiilor sunt adesea insuficiente.
7. O apreciere pe termen lung a efectelor protocoalelor de tratament este foarte necesară.

Bibliografie

1. Buckelew S.P., Behavioral Interventions and Fibromyalgia, Journal of Musculoskelet Pain, 1994, vol. 2, p. 153-161.

Medicamentul de la origine la clinică

MATEI BALŞ, PĂRINTE AL ANTIBIOTICOTERAPIEI ŞTINȚIFICE ÎN ȚARA NOASTRĂ

Prof. Dr. Mircea Angelescu, Prof. Dr. Adrian Streinu- Cercel

Institutul de Boli Infecțioase „Prof Dr. Matei Balş” Bucureşti

Rezumat

În domeniul bolilor infecțioase profesorul-savant Matei Balş (1905-1989) a fost, incontestabil, cea mai proeminentă personaliatea medicală a secolului XX.

Începând din 1919 Secția de „Contagioase Colentina” a fost condusă de prof. Th. Mironescu (1876-1954) elev a lui Robert Koch. Având numeroşi discipoli printre care Matei Balş a fost cel mai stralucit, Mironescu a creat „Şcoala de boli infectioae de la Spitalul Colentina” cu tradiție, faimă şi vechime de peste 75 ani.

După pensionarea lui Mironescu (1941) la conducere a urmat profesorul Matei Balş care, impreună cu colaboratorii si elevii săi a ridicat „ştacheta profesională”, didactică şi ştiințifică a „şcolii” la cote competitive pe plan internațional. Anul 1941 a marcat încteperea erei antibioticelor, preocuparea de-o viață a prof. Matei Balş devenind lupta contra infecției. Dupa un stagiu la Institutul Pasteur şi la spitalele de boli infecțioase din Paris şi, ulterior cu formație „cantacuzinistă” – lucrând alături de Ion Cantacuzino, Ciucă, Bălteanu si alții - distinsul clinician Matei Balş a devenit totodată ilustru întemeietor al şcolii moderne românesti de bacteriologie clinică (din care s-a desprins ca specialitate laboratorul clinic). Tehnicile şi metodele sale de diagnostic microbiologic i-au adus numeroase brevete, o serie de inovații purtând numele său, în țară şi în străinătate. Cercetările lui Matei Balş privind diagnosticul infecției, terapia ştiințifică cu antibiotice precum si aplicarea lor in practică i-au creat faimă si i-au adus denumirea de „părinte al antibiotico-terapiei ştiințifice în țara noastră”.

In 1950 a devenit Laureat al Premiului de Stat al RSR clasa I pentru sintetizarea nitrofuranului – primul tratment etiologic al febrei tifoide în lume. A fost profesor, decan, medic emerit al RSR, membru titular al Academiei de Ştiințe Medicale a RSR şi al multor Academii şi Societății Internaționale.

A publicat în țară şi în străinătate peste 350 de lucrări ştiințifice şi 11 tratate şi monografii dintre care Introducere in atudiul patologiei infectioase (1958), Antibioticele (1966), Terapia infecției (1975), şi Laboratorul clinic in infecții (1982) au fost „cărți – eveniment”, best – seller, de mare utilitate si astăzi.

Lucrarea prezintă pe larg contribuțiile şi inovațiile profesorului Matei Balş în diagnosticul microbiologic al infecției precum si bazele terapiei ştiințifice cu antibiotice.

CERCETĂRI ACTUALE PRIVIND ROLUL CANALELOR DE TIP L ÎN CONTRACŢIA MUŞCHIULUI NETED - ONGOING RESEARCH REGARDING THE ROLE OF L-TYPE CHANNELS IN SMOOTH MUSCLE CONTRACTION

Dragomir N. Serban, Ionela Lăcrămioara Serban, Simona Mihaela Slătineanu, Cristina Opriţa, Gheorghe Petrescu

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi,
Disciplina de Fiziologie

Rezumat

Canalele de tip L, ce pot fi inhibate de către blocanţi organici cum ar fi dihidropiridinele, sunt în prezent cele mai bine caracterizate canale de calciu voltaj-dependente, în toate privinþele: arhitectură moleculară şi funcţională, implicaţii fiziologice, interacţiuni farmacologice, etc. In activitatea contractilă a mu°chiului neted vascular canalele de tip L sunt implicate în mod esenţial, permiţând influx de calciu activator pentru contracţie în toate situaţiile fizio-farmacologice însoţite de depolarizare membranară, ca bază a cunoscutei relaţii dintre potenţialul membranar şi forţa de contracţie. Prezentăm mecanisme recent evidenţiate, cum ar fi: posibila implicare a influxului capacitativ în activarea canalelor de tip L în cadrul contracţiei induse de agonişti receptorilor membranari cuplaţi cu proteine G, sensibilizarea la calciu a aparatului contractil în cadrul contracţiei induse de K^+ crescut, modularea canalelor de tip L prin fosforilare. In acest context se situează °i o parte din studiile noastre recente (relaţia dinamică forţă-potenţial, mecanisme implicate în efectele vasculare ale idazoxanului, importanþa canalelor L pentru contracţia fazică miometrială, implicaţiile funcţionale ale influxului de calciu capacitiv, rolul Rho-GEF în fenomenul calciu-sensibilizant) şi în desfă°urare (rolul canalelor L în constricþia vaselor ombilicale umane, efectele vasculare non-genomice ale unor steroizi, efectul administrării cronice de mangan, mecanismul relaxării induse de adenozină).

Abstract

L-type channels, which can be inhibited by organic blockers such as dihydropyridines, now the best characterized voltage-dependent calcium channels, in all respects:

molecular and functional architecture, physiological implications, pharmacological interactions, etc. L-type channels are essentially involved in the contractile activity of vascular smooth muscle, allowing the influx of contraction activator calcium in all physio-pharmacological circumstances accompanied by membrane depolarization, as basis of the known relation between membrane potential and contraction force. We present recently evidentiated mechanisms, such as: the possible involvement of capacitative influx in the activation of L channels within contractions induced by agonists of G protein coupled membrane receptors, calcium sensitization of the contractile apparatus within contraction induced by increased K^+, L channels modulation by phosphorylation. In this context we can also locate part of our studies, recent (the dynamic force-potential relation, mechanisms involved in the vascular effects of idazoxan, importance of L channels for the phasic myometrial contraction, functional implications of capacitive calcium influx, role of Rho-GEF in the calcium-sensitizing phenomenon) and ongoing (role of L channels in the constriction of human umbilical vessels, non-genomic vascular effects of some steroids, the effect of chronic manganese administration, mechanism of the relaxation induced by adenosine).

THE ROLE OF NITRIC OXID ON MODULATION OF MAST CELL DEGRANULATION AND THE ACTIVITIES OF OTHER CELLS

[1]Elena Albu, [2]Cristiana Filip

[1] Disciplina de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie,
[2] Disciplina de Biochimie
UMF "Gr.T.Popa" Iaşi

Abstract: Derived from primitive hematopoietic cell, mast cells (MC) are ordinarily distributed throughout connective tissues. MC produces a variety of biologically active substances such as histamine, proteases, lipid derivatives and mucous cytokines and chemokines in response to immunologic or non-immunologic stimuli. It has been reported that rodent MC can also be a source of nitric oxide (NO) derivative, that they synthesis appears to be under the control of expression of the inducible isoform of the nitric oxid synthase (iNOS) and of the constitutive neuronal NOS (nNOS). MC can be the target for NO and its derivatives, too. The purpose of the prezent paper is the presentation the updates about the function of NO released from MC on modulation the activities of different cell in pathological processes. MC represents one of the first inflammatory cells encountered by an invading pathogen such as various bacteria, parasites, this suggestes the protective role of the mast cell for host. NO produced by a variety of cells from microenvironement inhibits the proliferation, regulate maturation and inhibits activation of rodent MC. The mast cells mediators might influence the production of NO by environmental cells, leading to indirect control of their functions: fibroblasts, bowel cells, keratinocytes, cardiac cells, neuronal cells. The relation between MC and the other cell from their microenvironemental suggests the role of NO in different pathological processes. The pharmacological modulation of the production of NO by mast cells could be a therapeutic benefit in the management of atherosclerosis, of chronic neurodegenerative diseases and of inflammatory processes.

Introducere

Mastocitele derivă, la fel ca şi leucocitele, din celule suşe multipotente ale măduvei hematogene, care se diferenţiază în progenitori specifici ce îşi completează maturaţia cu diverse fenotipuri simultane după ce ajung în ţesuturi. În mod obişnuit MC sunt rezidente ale ţesutului conjunctiv unde se găsec în vecinătatea vaselor sanguine şi limfatice, în vecinătatea şi în componenţa nervilor, în piele, mucoasă respiratorie, mucoasă gastro-intestinală. Prin multitudinea de mediatori pe care îi eliberează ca urmare a stimulilor imunologici sau non-imunologici mastocitele joacă un rol important în modularea unor procese fiziologice sau patologice cum ar fi : inflamaţia, fibroza, autoimunitatea, neoplazia, angiogeneza, etc. Oxidul Nitric (NO) are, de asemenea, roluri diverse în sistemele biologice: mediator al vasodilataţiei, agregant plachetar, neurotransmiţător, reglator al funcţiei şi supravieţuirii diferitelor celule implicate în imunitate şi inflamaţie. Sursa de sinteză a NO în organism o reprezintă celule implicate în imunitate şi inflamaţie: fibroblastele, celulele endoteliale, celulele epiteliale, keratinocitele, condrocitele, monocitele/macrofagele, limfocitele T killer, eozinofilele şi mastocitele.

Sinteza oxidului nitric

Sinteza de NO în mastocite este sub controlul iNOS sau cNOS. Factorii care pot stimula sinteza de NO sunt IFNγ, TNF, IL-1β, IgE. cNOS este reglat de nivelul intracelular de calciu, de transcripţie, fosforilare. IFNγ poate regla nivelul intracelular de cNOS. Sistemul producţiei de NOS este foarte complex şi implică mai mulţi factori reglatori cum ar fi: NADPH, FAD – flavin adenin dinucleotid, şi BH4 – tetrahidrobiopterin, precum şi nivelele de arginină ca substrat. Nivelele argininei celulare sunt dependente de captarea sa din fluidul extracelular, degradarea proteinelor intracelulare sau sinteza endogenă. Acestea trebuie să fie menţinute la nivele ridicate pentru susţinerea activităţii iNOS, în timp ce pentru activitatea cNOS sunt suficiente nivelele de arginină celulară de repaos. Enzimele NOS necesita ca şi cofactor BH4. În majoritatea celulelor BH4 este produsă de novo din GTP sub controlul limitant al GTP-ciclohidrolazei I (GTP-CHI). NOS este un dimer care se poate lega de două molecule de BH4. În mastocitele nestimulate numai o moleculă BH4 se leagă de NOS şi formează O2- şi NO, care se combină şi produce peroxinitrit (ONOO-), stabilizând membrana MC. În timpul activării mastocitului BH4 celular este localizat departe de NOS şi se produce numai O2- care potenţează degranularea mastocitului. La câteva ore după stimulare, MC reglează nivelele de GTP-CHI, rezultând o creştere concordantă de BH4 care saturează NOS şi determină producţia de NO care inhibă degranularea MC.

Efectele NO asupra funcţiilor mastocitului

NO exercită efecte fiziologice asupra altor sisteme celulare. Aceste efecte pot fi directe şi indirecte. Efectele indirecte sunt mediate de intermediari derivaţi din NO cum ar speciile reactive de nitrogen (peroxinitritul - ONOO şi nitrogentrioxidul- N2O3) sau oxigen (O2-), specii responsabile de stresul oxidativ şi nitrozativ din inflamaţia cronică, transformarea malignă. Efectele directe apar la concentraţii mici (în ţesuturi normale) în timp ce cele indirecte apar la concentraţii mari. În inflamaţia cronică, cresc nivelele de iNOS şi au loc efecte indirecte cum ar nitrozilarea (nitrozamine, S-nitrozotioli), nitratarea (nitrotirozina, nitroguanozina), şi oxidarea (peroxidarea lipidelor, hidroxilarea, ruptura legaturilor DNA). Cele mai studiate interacţiuni directe sunt cele între NO şi guanilat ciclaza solubilă (sGC). Principalul efect direct al NO este activarea sGC ce catalizază biosinteza cGMP din GTP care activează o proteinkinază dependentă de cGMP. Canalele ionice sunt implicate în fiziologia mastocitului şi sunt ţinte importante în modularea funcţiei sale (canale de potasiu, de calciu, de sodiu activate de GTP, clor). Unul din mecanismele contrareglatorii a eliberării de MC mediate de TNF-gama este prin inhibarea de către NO a canalelor de potasiu şi a fluxului de clor. Posibilele mecanismele ale modulării de către NO a activităţii canalelor sunt oxidarea rezidurilor de aminoacizi din canalele de clor sau a domeniilor reglatorii alterând capacitatea lor de a conduce ioni, modularea stării de oxidare a grupărilor thiol din proteinele canalului şi alterarea funcţiei canalelor prin sistemul mesagerilor secunzi cum ar fi AMPc. Reglarea de către NO a canalelor ionice mastocitare sunt mai probabil mediate de GMPc. S-a demonstrat că NO reglează eliberarea mediatorilor mastocitari. Inhibarea sintezei de NO determină degranularea MC, creşterea permeabilităţii capilare şi infiltrarea leucocitară. De aceea, în unele condiţii patologice unde producţia de NO este insuficientă, cum ar fi ateroscleroza, leziunile de reperfuzie sau alte boli vasculare, disfuncţia microcirculaţiei poate fi în parte legată de reactivitatea crescută a MC. Reglarea producţiei de NO de către MC influenţează efectul unor citokine asupra eliberării de MC, de exemplu NO potenţează efectul inhibitor al gama-IFN asupra eliberării de serotonină din MC indusă de antigeni. In plus, IL-4 inhibă sinteza de NO de către celulele peritoneale şi creşte eliberarea de serotonină mediată de IgE din MC. Se pare că IL-4 şi gama-IFN acţionează reciproc pentru a regla responsivitatea secretorie a MC şi o fac prin controlul sintezei NO în celulele ţintă. NO inhibă degranularea indusă de anti-IgE şi ionofori de calciu A23187. Mecanismele posibile prin care NO inhibă degranularea MC sunt: declanşarea unor evenimente ulterioare mobilizării de calciu, interacţiunea cu o varietate de proteine G şi afectarea activării proteinelor G implicate în exocitoza granulelor MC, inhibarea formării speciile reactive de oxigen, O2-. Alte efecte posibile al NO asupra MC sunt inhibarea adeziunii celulare printr-un mecanism independent de activare, potenţarea apoptozei (în celulele de mastocitom) prin creşterea expresiei iNOS ARNm.

Concluzii

Identificarea mecanismelor prin care NO exercită efectele sale asupra supravieţuirii celulare, secreţiei mediatorilor şi adeziunii MC poate fi o nouă strategie de management a bolilor inflamatorii, aterosclerozei, bolilor neurodegenerative. Prin reglarea producţiei de NO de către MC este posibil a regla în cele din urmă funcţia MC şi a menţine funcţia homeostatică precum şi a diminua patologia mediată de MC.

Bibliografie selectivă:

1. Coleman J.W., *Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation*, Clin exp.Immunol 2002; 129:4-10
2. Michael F. Gurish, K. Frank Austen, *The diverse roles of mast cells*, J.ExpMed 194(1), 2001,1-5
3. Mohamed Bidri and al., *Mast cells as a source and target for nitric oxide*, International Immunopharmacology, 1 (2001) 1543-1558
4. Paul Forsythe and al, *Mast cells and nitric oxide: control of production, mecanisms of response*, International Immunopharmacology, 1 (2001) 1525-1541

POSIBILE EFECTE ANTIINFLAMATORII ALE BLOCĂRII MEDICAMENTOASE A ANGIOTENSINEI II - POSSIBLE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF ANGIOTENSIN II DRUG BLOCKING

Dorin Ana, Ioana Ana, Adelina Chevereşan, Rodica Cinca

Pharmacology Department, University of Medicine and Pharmacy Victor Babeş Timişoara

Rezumat

Angiotensina II, molecula efectoare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron este un agent vasoconstrictor puternic, cu rol în apariția hipertensiunii. Există dovezi care arată că angiotensina II este şi un mediator puternic proinflamator, cu efecte asupra creşterii şi remodelării. Studii in vivo şi in vitro au arătat că blocarea angiotensinei II reduce semnificativ concentrația mediatorilor inflamației ((IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α, proteina C reactivă) şi stresul oxidativ produse în numeroase modele de inflamație. Blocarea medicamentoasă a angiotensinei II cu inhibitori ai enzimei de conversie şi blocanți ai receptorilor angiotensinei II s-a dovedit benefică pentru pacienții cu afecțiuni inflamatorii. Majoritatea beneficiilor au apărut independent de efectul antihipertensiv al blocării angiotensinei II, sugerând un mecanism protector distinct.

Medicația ce antagonizează angiotensina II (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi antagoniştii receptorilor angiotensinei II) ar putea reprezenta o nouă clasă de medicamente antiinflamatoare.

Abstract

Angiotensin II, the effector molecule of the renin-angiotensin-aldosterone axis, is a vasoconstrictor contributing to hypertension. Evidence indicates that angiotensin II is also a potent proinflammatory mediator with growth and remodeling effects. In vitro and in vivo studies have shown that angiotensin II blockade significantly reduces concentrations of inflammatory mediators (IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α , C-reactive protein) and oxidative stress products in numerous inflammatory models. Blockade of angiotensin II activity with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers has been beneficial for patients with inflammatory diseases. Much of this benefit occurs independent of the antihypertensive effect of angiotensin II blockade, suggesting a distinctive protective mechanism.

Angiotensin II antagonists (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers) may represent a novel class of anti-inflammatory drugs with indications far beyond cardiovascular diseases.

BENEFICIILE ANTAGONIŞTILOR SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ALDOSTERON LA BOLNAVII DIABETICI

Rodica Cinca, Adelina Chevereşan, Dorin Ana, Ioana Ana

Disciplina de Farmacologie a UMF Victor Babeş Timişoara

Rezumat

Morbiditatea şi mortalitatea de cauze cardiovasculare sunt bine cunoscute la pacienţii diabetici. Prezenţa microalbuminuriei la aceşti pacienţi constituie un factor de risc independent pentru apariţia afecţiunilor cardio-vasculare. Trialurile clinice au dovedit iniţial eficienţa inhibitorilor enzimei de conversie şi ulterior a antagoniştilor receptorilor angiotensinei II în încetinirea progresiei afecţiunilor renale la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau 2. Trialurile HOPE şi EUROPA au demonstrat beneficiile inhibitorilor enzimei de conversie la pacienţi cu afectiuni cardio-vasculare, dar fără disfunctie ventriculară stângă. Aceste beneficii au fost observate şi la subgrupurile de pacienţi diabetici din aceste trialuri şi sunt independente de scăderea tensiunii arteriale. Trialul LIFE a demonstrat eficienţa antagoniştilor receptorilor angiotensinei II în reducerea evenimentelor cardio-vasculare la pacienţi diabetici cu hipertensiune şi hipertrofie ventriculară stângă. In concluzie, toţi pacienţii diabetici cu afecţiuni cardio-vasculare ar trebui trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie sau cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II.

Abstract

Many studies have confirmed the excessive cardiovascular morbidity and mortality in people with diabetes. The presence of microalbuminuria is itself an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were initially shown to slow the progression of established renal disease in patients with diabetes. Subsequent trials have demonstrated a similar benefit in patients with diabetes and with the use of angiotensin II receptor blockers. HOPE and EUROPA trials have shown the efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors to prevent cardiovascular events in patients with established cardiovascular disease but not left ventricular dysfunction. These benefits were maintained within the diabetic subgroups of these trials and appear to be independent of blood pressure lowering. The LIFE trial also provides evidence of the benefits of angiotensin II receptor blockers in reducing cardiovascular events in a population of diabetic patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. In conclusion, all diabetic patients with cardiovascular diseases should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

UTILIZAREA STREPTOKINAZEI ÎN PROCESELE INFLAMATORII

Cosmina T Şandor[1], Victor Cristea[2], Corina I Bocşan[1], Ciprian C Luca[1], Vlaicu Şandor[1]

[1] Catedra de Farmacologie şi Toxicologie
[2] Catedra de Imunopatologie
Universitatea ”Iuliu Hațieganu“-Cluj-Napoca

Rezumat

Streptokinaza este utilizată în primul rând pentru efectele fibrinolitice în reperfuzia coronariană farmacologică. În accidentele coronariene acute, coagularea, fibrinoliza şi inflamația au o evoluție intricată. Medicamentele fibrinolitice influențează direct sau indirect aceste procese. Încă de la începutul pătrunderii streptokinazei în arealul terapeutic, enzima a fost administrată în inflamații, supurații şi necroze tisulare. Intuitiv, s-a contat pe activitatea proteolitică a streptokinazei, cu efecte resorbtive tisulare. Actualmente, streptokinaza se aplică local, ca adjuvant, în exudate şi empieme pleurale şi pericardice, în abcese pelviene, aderențe meningeale, inflamații ale cavității bucale, din sfera ORL şi ulcerații cutanate.

Cuvinte cheie: streptokinază, inflamație, resorbție

Abstract

Streptokinase, a streptococcus enzyme is used mainly in coronary reperfusion on account of its fibrinolytic effect. In the acute coronary events coagulation, fibrinolysis and inflammation has an intricate progression. Fibrinolytic drugs influence directly or indirectly those processes. Streptokinase was administered since its first medical usance in conditions involving tissue inflammation, suppuration and necrosis. In an intuitive manner, resorbtive effects were exploited after the proteolytic action of streptokinase. Nowadays streptokinase is administered locally as adjuvant treatment in pleural and pericardial exudates and empyema, pelvic abscess, or meningeal adherence, oral inflammation, otorhinolaryngology and skin ulcerations.

Key words: streptokinase, inflammation, resorbtive effect

Introducere

Factorii coagulării, componentele sistemului fibrinolitic şi mediatorii inflamației participă în mod concertat în numeroase procese patologice. Streptokinaza (SK) este un fibrinolitic de proveniență microbiană, larg utilizat încă, în unitățile sanitare care nu dispun de facilități financiare pentru utilizarea fibrinoliticelor recente, cu selectivitate exprimată pe fibrină (1).

Efectul fibrinolitic este acompaniat de alte acţiuni ale SK asupra coagulării şi inflamaţiei care pot avea variate consecinţe asupra reperfuziei coronariene (2). Din acest motiv cunoaşterea implicării SK, ca şi a altor enzime fibrinolitice în procesele inflamatorii, poate aduce un plus de cunoaştere în abordarea terapeutică a sindroamelor coronariene acute.

Prin efectul lor proteolitic, enzimele fibrinolitice pot contribui la tratamentul unor boli cu componentă inflamatorie. În acest sens am sintetizat datele actuale legate de utilizarea terapeutică a SK în alte afecţiuni decât cele cardiovasculare.

Efectele streptokinazei în procesele inflamatorii

SK poate interveni în inflamaţie prin acţiuni asupra celulelor imunocompetente, direct, sau ca antigen, şi prin influenţarea unor mediatori ai inflamaţiei implicaţi sau nu în coagulare şi fibrinoliză. Chemotaxia leucocitelor polimorfonucleare (PMN) este o etapă esenţială în producerea reacţiei inflamatorii locale. SK inhibă reversibil şi dependent de doză chemotaxia PMN. Efectul nu depinde de prezenţa limfocitelor şi nu afectează capacitatea fagocitară şi bactericidă a leucocitelor (3). In vitro, SK nu are efect antioxidant, nu modifică nivelul superoxidului produs prin purine, xantin oxidază, şi nici eliberarea acestuia din neutrofilele activate (4).

Cele mai multe date evidenţiază efecte proinflamatorii ale SK. Astfel în modelul cu carrageenină la şobolan, SK augmentează edemul inflamator al extremităţii membrului inferior, pe când alte fibrinolitice (tPA), diminuă inflamaţia (5). SK nu influenţează edemul pe laba de şobolan, produs prin acid arahidonic (4). SK adăugată la plasma îmbogăţită cu trombocite sau administrată i.v., elibearează beta-lizine trombocitare (6). La pacienţii cu infarct miocardic acut, SK eliberează PAF (factorul de activare plachetară). Pe culturi de celule endoteliale umane SK, ca şi plasmina, induc biosinteza PAF. Activarea PAF este comună tuturor tromboliticelor şi poate limita efectul benefic al acestei terapii (7). Inflamaţia este favorizată şi de eliberarea kininelor plasmatice ca urmare a acţiunilor sinergice ale plasminei şi ale kallicreinei pe kininogenul cu greutate moleculară mare (8).

În accidentele coronariene acute, tromboza, fibrinoliza şi inflamaţia evoluează concertat. În angina instabilă şi infarctul non ST cresc considerabil IL-1beta, IL-6, alături de factorul von-Willebrand. Există o corelaţie pozitivă între markerii inflamaţiei şi cei ai trombozei la aceşti pacienţi (9). La bolnavii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare ST, parametrii fazei acute nu sunt legaţi direct de mărimea infarctului, ci de amplitudinea reacţiei de fază acută. Terapia trombolitică reduce în primul rând manifestările de fază acută şi prin aceasta morbiditatea în cursul internării (10). În acelaşi sens pot fi interpretate efectele cardioprotectoare ale SK, observate în obstruarea mecanică a arterei coronare stângi la şobolan. Leziunile miocardice şi infiltrarea cu leucocite PMN au fost apreciate prin determinarea creatinfosfokinazei şi a mieloperoxidazei miocardice. SK reduce ambii parametri, prin inhibiţia migrării leucocitare (4). Prin calităţile sale antigenice, SK stimulează celulele imunocompetente (11). De asemenea, în infarctul miocardic acut, SK activează brusc complementul, efect responsabil de leucopenia şi hipotensiunea arterială, observate după tratamentul cu SK (12). Intră în discuţie ca o probabilitate totuşi rară, vasculita prin hipersensibilizare la SK (13).

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă trataţi cu ciclofosfamidă pe cale orală, se observă accentuarea inflamaţiei articulaţiilor în primele trei săptămâni de terapie. Această perioadă se suprapune cu o creştere a reactivităţii la SK (14). SK are un epitop comun cu fibronectina, proteină prezentă în concentraţie mare în lichidul sinovial. Fibronectina şi fragmentele acesteia, rezultate prin degradarea produsă de plasmină sunt recunoscute de Ig G umane anti SK (15).

La pacienţii cu tumori solide administrarea intralezională a unor antigene nespecifice produce o infiltrare celulară densă cu mononucleare şi uneori regresia completă a leziunilor (16). Stimularea proceselor inflamatorii poate avea consecinţe benefice sau adverse în funcţie de contextul clinic.

SK administrată intravenos (i.v.) a produs miopatie inflamatorie (17), inflamaţie la locul injectării şi neuropatie pe nervii median şi cubital (18). De asemenea, s-a observat neuropatie trigeminală după administrarea SK în infarctul miocardic acut (19).

Pe de altă parte sunt menţionate efecte antiinflamatorii după administrarea orală sau intramusculară (i.m.) a SK. (20, 21,22).

Utilizarea terapeutică a SK

Cu toate aceste efecte nedorite însoţite uneori de augmentarea inflamaţiei, SK este utilizată în tratamentul unor boli caracterizate prin prezenţa detritusurilor celulare şi a colecţiilor purulente. Este avut în vedere în primul rând efectul proteolitic al SK, după administrare locală.

Colecţii pleurale purulente

Una din cele mai largi utilizări a SK pe cale locală, a fost şi este, în tratamentul colecţiilor pleurale (23, 24). SK se administrează intrapleural (25). Pe această cale enzima nu produce fibrinoliză sistemică; nu au fost observate hemoragii locale (26).

Studiile iniţiale nerandomizate au avut criterii de eficacitate surogat, apreciind volumul drenat şi reexpansiunea radiologică pulmonară (27,28). S-a observat că eficacitatea este mai bună în colecţiile parapneumonice şi în hemotorace, comparativ cu empiemul pleural (29). În această ultimă situaţie, SK instilată intrapleural, favorizează drenarea colecţiei şi poate fi folosită ca procedeu adjuvant (30).

Toate aceste studii au fost realizate pe un număr redus de pacienţi, astfel că validitatea concluziilor este fragilă. Recent, au devenit cunoscute rezultatele unui studiu dublu orb, randomizat, multicentric desfăşurat în Marea Britanie. Au fost incluşi 454 pacienţi, cu două braţe: trataţi cu SK intrapleural şi grupul placebo. Grupul tratat cu SK a primit 250.000 UI de 2 ori pe zi, timp de trei zile. Criteriul major combinat de eficacitate (end point) a fost mortalitatea şi necesitatea intervenţiilor chirurgicale. În mod obişnuit aceşti parametri au valoare de 15% respectiv 15-40%. În final, studiul a arătat rezultate similare la lotul tratat cu SK şi la lotul placebo. Rezultă ca SK, administrată intrapleural, nu influenţează mortalitatea, necesitatea drenajului chirurgical şi nici chiar durata spitalizării. Din studiu reiese totuşi, siguranţa acestei proceduri terapeutice şi minimele beneficii rezultate prin facilitatea drenării lichidelor mai puţin vâscoase şi abundente (23).

Pericardita purulentă

Această boală a devenit foarte rară de la introducerea antibioticelor (31); cu toate acestea, netratată are evoluţie rapid fatală (32,33). Tratamentul obişnuit constă în administrarea antibioticelor şi drenaj chirurgical. Drenarea prin tub subxifoidian este facilitată prin administrare intrapericardică a SK, urmată de aspiraţie. SK dizolvă stratul de fibrină şi asigură frecvent un drenarea pericardică completă. Poate preveni pericardita constrictivă. Pe această cale de administrare, SK este eficace şi sigură (31,32,33).

Boli oftalmologice

Vechi observaţii clinice arată unele efecte favorabile ale SK în boli oftalmologice după administrarea pe cale orală (34). SK nu a fost administrată intraocular, dar studii umane pilot au testat efectele plasminei activate prin SK în chirurgia vitrosului şi a retinei. Aceste studii sunt sprijinite de rezultatele experimentelor de vitrectomie la iepure (35). De menţionat că SK pe cale i.v. în infarctul miocardic acut poate produce uveită (36) şi hipopion bilateral (37).

Meningita bacteriană

Tratamentul cu antibiotice şi drenajul chirurgical în meningitele recidivante pot beneficia de terapie adjuvantă antiinflamatoare cu hidrocortizon pe cale sistemică şi SK intratecal. Enzima degradează excesul de fibrină şi de material proteic (38).

Inflamaţii ale cavităţii bucale

Combinată cu tratamentul antibiotic, SK se indică în unele inflamaţii de natură dentară (39,40). Uneori a fost administrată în acest scop chiar i.m. (21).

Abcese pelviene

SK şi steptodornaza aplicate local, în abcese pelviene, în asociere cu antibiotice, sunt menţionate în studii clinice vechi, chiar de prin anii '50 (41).

Ulcere cutanate

Capacitatea proteolitică a SK poate fi exploatată terapeutic în ulceraţiile cutanate acoperite cu cruste de puroi, cheaguri, fibrină. SK a fost comparată ca eficacitate cu alte enzime proteolitice. În cele mai multe cazuri, efectele sale sunt superioare altor preparate cu acţiune debridantă (42,43, 44).

Concluzii

SK, ca şi alte enzime fibrinolitice, are efecte variate asupra inflamaţiei. Utilizarea enzimei în patologia inflamatorie se bazează în primul rând pe acţiunea proteolitică cu consecinţe resorbtive locale (25,31,42). La începuturile terapiei extracardiace cu SK, medicamentul era administrat chiar pe cale orală (45) sau i.m. (21) pentru prezumtivele efecte resorbtive locale.

Bibliografie

1. Dorobanţu M, Tatu-Chitoiu G, Cinteză M, Vinereanu D, Ginghina C, Vintila M, Nechita A, Sinescu C, Fruntelata A. Thrombolysis: Bucarest registry. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005; 98: 1166-1170.

2. Tatu-Chitoiu G, Teodorescu C, Dan M, Guran M, Capraru P, Istratescu O, Tatu-Chitoiu A, Bumbu A, Chioncel V, Arvanitopol S, Dorobantu M.Streptokinase-induced hypotension has no detrimental effect on patients with thrombolytic treatment for acute myocardial infarction. A substudy of the Romanian Study for Accelerated Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ASK-ROMANIA). Rom J Intern Med. 2004; 42: 557-73.

3. Church JA, Nye CA. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis by streptokinase-streptodornase. Ann Allergy. 1979 ; 43: 333-336.

4. Smith EF 3rd, Nichols AJ, Sellers TS, O'Brien SR, Griswold DE, Egan JW, Hillegass LM, Vasko JA, Slivjak MJ, Davis PA, et al. Reduction in myocardial ischemic/reperfusion injury and neutrophil accumulation after therapeutic administration of streptokinase. J Cardiovasc Pharmacol. 1991; 18: 729-738.

5. Stringer KA, Bose SK, McCord JM. Antiinflammatory activity of tissue plasminogen activator in the carrageenan rat footpad model. Free Radic Biol Med. 1997; 22: 985-988.

6. Roberts RR, Tew JG, Donaldson DM. Release of beta-lysin from platelets caused by antigen-antibody complexes, purified enzymes, and platelet-aggregating substances. Infect Immun. 1977; 15: 485-490.

7. Lupia E, Del Sorbo L, Bergerone S, Emanuelli G, Camussi G, Montrucchio G. The membrane attack complex of complement contributes to plasmin-induced

synthesis of platelet-activating factor by endothelial cells and neutrophils. Immunology. 2003; 109: 557-563.

8. Kleniewski J, Blankenship DT, Cardin AD, Donaldson V. Mechanism of enhanced kinin release from high molecular weight kininogen by plasma kallikrein after its exposure to plasmin. J Lab Clin Med. 1992 ; 120: 129-139.

9. Lytvyn OI, Kopitsa MP, Petyunina OV. Interaction between inflammation and thrombosis in acute coronary syndrome. Kardiol Pol. 2004; 61: 110-116.

10. Pietila K, Harmoinen A, Teppo AM. Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. Ann Med. 1991; 23: 529-535.

11. Ettensohn DB, Lalor PA, Roberts NJ Jr. Human alveolar macrophage regulation of lymphocyte proliferation. Am Rev Respir Dis. 1986; 133: 1091-1096.

12. Frangi D, Gardinali M, Conciato L, Cafaro C, Pozzoni L, Agostoni A. Abrupt complement activation and transient neutropenia in patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase. Circulation. 1994; 89: 76-80.

13. Somer T. Thrombo-embolic and vascular complications in vasculitis syndromes. Eur Heart J. 1993; 14: 24-29.

14. Hall ND, Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A combined clinical and immunological assessment of four cyclophosphamide regimes in rheumatoid arthritis. Agents Actions. 1979; 9: 97-102.

15. Gonzalez-Gronow M, Enghild JJ, Pizzo SV. Streptokinase and human fibronectin share a common epitope: implications for regulation of fibrinolysis and rheumatoid arthritis. Biochim Biophys Acta. 1993; 1180: 283-288.

16. Gerner RE, Moore GE. Feasibility study of active immunotherapy in patients with solid tumors. Cancer. 1976; 38: 131-143.

17. Di Muzio A, Di Guglielmo G, Feliciani C, De Luca G, Di Muzio M, Uncini A. Inflammatory myopathy after intravenous streptokinase. Muscle Nerve. 1997; 20: 619-621.

18. Blankenship JC. Median and ulnar neuropathy after streptokinase infusion. Heart Lung. 1991; 20: 221-223.

19. Almeida S, Chalk C, Minuk J, Del Carpio R, Guerin M, Levental M. Isolated trigeminal neuropathy due to trigeminal nerve root hemorrhage. Can J Neurol Sci. 1999; 26: 204-206.

20. Golden SS, Dankoff MH, Korchek DL. A clinical appraisal of the anti-inflammatory effect of streptokinase. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1958; 11: 1244-1250.

21. Miller JM. The anti-inflammatory effect of intramuscular streptokinase. Ann N Y Acad Sci. 1957; 68: 185-191.

22. Miller JM. Proteolytic enzymes in inflammation: rationale for use. Postgrad Med. 1956; 19: 16-22.

23. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, Gabe R, Rees GL, Peto TE, Woodhead MA, Lane DJ, Darbyshire JH, Davies RJ; First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. N Engl J Med. 2005; 352: 865-874. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection.

24. Tillett WS, Sherry S, Read CT. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of postneumonic empyema. J Thorac Surg. 1951; 21: 275-297.

25. Aye RW, Froese DP, Hill LD. Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. Am J Surg. 1991;161: 560-562.

26. Sahn SA. Use of fibrinolytic agents in the management of complicated parapneumonic effusions and empyemas. Thorax. 1998; 53: 65-72.

27. Barletta JF. Streptokinase and urokinase for the treatment of pleural effusions and empyemas. Ann Pharmacother. 1999; 33: 495-498.

MEDICATIA ADJUVANTA IN LIFTINGUL SINUSAL

Drd. Ovidiu Stamatin*, Prep. Arina Ciocan Pendefunda*, Prep. Cătălin Ciocan Pendefunda**

*Disciplina Clinica si Terapia E.P.R., Facultatea de Medicina Dentara - U.M.F. "Gr.T.Popa"
**Clinica de Chirurgie Orala si Maxilofaciala, Facultate de Medicina Dentara – U.M.F, "Gr.T.Popa" Iasi

Rezumat
Interventia de ridicarea a planseului sinusal este uzuala si recomandata in cazul terapiei preimplantare. Reusita terapiei este conditionata de capacitatea de a preveni medicamentos declansarea aparitiei unei afectiuni, confortul intraoperator al medicului si al pacientului, cat si posibilitatile de control ale manifestarilor post operatorii.

Medicatia adjuvanta are trei componente in fuctie de cronologie : preoperator, intraoperator si postinterventie. In acelasi timp acestea pot fi impartite atat dupa grupe de medicamente (anxiolitice, antihemoragice, antibiotice, antiinflamatorii) cat si dupa administrarea- controlata de echipa medicala sau controlata de catre pacient. Pacientul poate influenta alegerea medicatiei, pentru ca poate fi alergic la anumite substante, poate avea disfunctii hepatice sau renale, poate fi imunodeprimat, si este conditionat de varsta si istoric. Trebuie luate in considerare modul de actiune al medicamentelor, absorbtia, efectele nedorite, dezvoltarea rezistentei, interactiunile medicamentoase si modul de administrare.

Abstract
Sinus lifting represents a common intervention in implant dentistry. The rate of succes, however, is conditioned by the ability to prevent, through medication , a series of complications, the operative comfort of the doctor and also the patient, the handling of the post – op status.

Back-up medication has three components, related to the moment of administration : pre operative, during the sinus lift intervention and post operative.Also there are classified by the main category thet each of them is representing. The medication can be controlled and prescribed by the medical team or after the intervention can be self obtained by the pacient. The patient is the central factor, induces the treatment and dictates the type and the content of prescibtion.

Introducere

Gradul de reusita al inteventiei preimplantare de ridicare a podelei sinusului maxilar este in directa relatie cu capacitatea de control si de management medicamentos al pacientului. Aici sunt incluse atat medicatie preoperatorie – profilactica, cat si cea post operatorie sau cea administrata de catre pacient. Trebuie luate in considerare atat indicatiile diferitelor clase de medicamente cat si efectele adeverse ale acestora.

Efectul cariogen al medicamentelor, indulcite cu zahar si mai ales administrarea pe termen lung este bine cunoscut. Sfaturile medicale curente indica ca administrarea medicamentelor lichide sa se faca cu seringi de unica folosinta, asigurand introducerea direct in spatele gurii a dozei exacte de medicamente. Brritish National Formulary

Scopul controlului durerii este usurarea simptomelor pentru a permite recuperarea in urma interventiei .

Analgezicele uzuale in controlul durerii acute si postoperatorii include aspirina (900 mg oral la 4 ore) si paracetamol (1000 mg oral la 4 ore);ambele medicamente pot fi combinate cu codeine (8-30 mg).

De asemenea se pot administra medicamente antiinflamatorii nesteroidiene cum ar fi ibuprofen (600 mg oral la 6 ore) si diclofenac (50 mg oral la 8 ore sau 75 mg intramuscular preoperator, urmat de o singura doza ulterioara de 75 mg intramuscular). Toate aceste medicamente reprezinta analgezice simple si, cu exceptia paracetamolului, au avantajul unei actiuni antiinflamatorii care este cel putin la fel de importanta ca si efectul analgesic principal.

La durerea postoperatorie, analcezicele opiacee sunt de ajutor daca sunt administrate parenteral si pe termen scurt ; in perioada imediat postoperator cele mai utile sunt papaverina (10-20 mg intramuscular/intravenos), morfina si diamorfina (5-10 mg intramuscular/intravenos), combinate cu antiemetic cum ar fi metroclopramid (10 mg intramuscular/intravenos).

Principii de utilizare a antibioticelor

La prescrirea medicamentelor trebuie considerate : pacientul, microorganismele susceptibile, alegerea celui mai bun medicament. Trebuie luate in considerare modul de actiune al medicamentelor, absorbtia, efectele nedorite, dezvoltarea rezistentei, interactiunile medicamentoase si modul de administrare.

Cel mai bun medicament este acela care nu are contraindicatii la administrarea la un anumit pacient, are actiune specifica asupra microorganismului cauzal si poate fi administrat intr-o forma convenabila.

Analgezia preoperatorie

Interventia proimplantara de sinus-lift nu este extrem de dureroasa ;anestezia locala sau analgezia sistemica ce precede operatia creeaza confortul operator absolut necesar atat medicului cat si pacientului.

Profilaxia antibiotica reprezinta prevenirea declansarii aparitiei unei afectiuni ; este diferita de tratarea unei infectii existente.

Putem identifica doua tipuri de pacienti ce necesita profilaxie cu antibiotice : necesara pentru a preveni o bacteriemie locala minora ce poate cauza o infectie serioasa disproportionata fata de procedura (risc de endocardita bacteriana subacuta sau imunodepresie) si pentru prevenirea complicatiilor septice locale ale procedurii (extractie molar 3).

Regimul trebuie sa fie scurt cu doze mari si adecvat potentialului infectios al microorganismelor ; scopul este prevenirea stabilirii agentilor patogeni in tesuturile traumatizate ; de aceea antimicrobianul trebuie sa ajunga in aceste tesuturi inainte de afectiune sau expunerea la agenti patogeni. Totusi nu trebuie sa fie prezent cu mult inainte deoarece exista riscul rezistentei agentilor patogeni si distrugerii microorganismelor saprofite.

Terapia trebuie inceputa imediat preoperator – cu 6 ore – sau intraoperator – impreuna cu inducerea anestezica si trebuie continuat pentru maxim 24-48 de ore.

In cazul interventiilor de ridicare de sinus, trebuie notat ca antimicrobianul trebuie sa fie specific patogenilor comuni pentru aceasta procedura, indicandu-se: metronidazol400 mg po (500 mg i.v.) preoperator, urmat de 400 mg, de 3 X pe zi , amoxicilina 1 gpo/i.v. urmat de 500 mg 3X/zi.

Anticoagularea profilactica

Pentru prevenirea trombozei profunde si/sau emboliei pulmonare in cursul interventiilor ample de ridicare a podelei sinusale insotite de recoltare de os- grefa de creasta iliaca – se poate folosi heparina 5000 unitati subcutanat de 2 X pe zi

Analgezia controlata de pacient

Tehnica optima pentru durerea postoperatorie variaza functie de pacient. Clasele de medicamente amintite anterior pot constitui o baza pentru simptomele postoperatorii uzuale si tratarea lor : durere, febra, hipotensiune, greata si voma, stare confuzionala.

Decongestive

Picaturi nazale cu efedrina.Produc vasoconstrictie la nivelul vaselor mucoaei si reduc grosimea mucoasei nazale inlaturand astfel obstructia. Doza :picaturi nazale cu efedrina 0,5-1% 1-2 picaturi .Ca adjuvant sunt utile si inhalatii cu mentol si eucaliptol, pentru a nu forta mobilizarea grefei sau a noii podele sinusale.

Diazepamul se administreaza fie in doze divizate, 5 mg in seara precedenta, 5 mg in dimineata zilei respective si 5 mg cu o ora ininte de interventie.Atat medicamentul cat si tehnica de administrare determina un grad si o calitate foarte variabila ale sedarii.

Concluzii

In administrarea medicatiei, fie preoperator , fie post operator , trebuie stiut ca pacientul este cel care are influenta determinanta , precum si mecanismele biologice implicate in tehnica implantara si microorganismele ce pot fi implicate in acest domeniu si sensibilitatea lor.

Bibliografie

1. Cosnard G.-*Traumatismes cranio-encephaliques –in Neurologie et Radiologie* ,Edicerf 1996,Guebert;
2. Buchet R. –*Precis de radiodiagnostic en traumatologie maxillofaciale,*ed .Arnette,Paris 1990;
3. Dietmann J.L. –*IRM en pathologie de laencephale,*ed.Masson,Paris,1999,pag 1997-203;
4. 4.Greaves I,Dyer P,Porter K,Handbook of immediate *care,*1995,London;
5. Rogers SN,Hannah L,Lowe D,Magennis P.Quality of life 5-10 yeas after primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer.J Cranio-maxfac Surg 1999;27.

ROLUL NUCLEOTIDELOR ŞI FIBRINOGENULUI UMAN SOLUBIL ÎN ELIBERAREA GRANULELOR PRIMARE ALE NEUTROFILELOR UMANE - ROLE OF NUCLEOTIDES AND SOLUBLE HUMAN FIBRINOGEN ON PRIMARY GRANULE RELEASE FROM HUMAN NEUTROPHILS

O.Bredeţean[1], Al.D.Ciochină[1], O.C.Mungiu[2]

[1] University of Medicine and Pharmacy "Gr.T.Popa" Iaşi, Faculty of Medical Bioengineering
[2] University of Medicine and Pharmacy "Gr.T.Popa" Iaşi, Faculty of Medicine

Rezumat:
Am încercat în acest studiu să stabilim dacă nucleotidele contribuie intr-adevăr la degranularea neutrofilelor umane. Eliberarea de elastază a fost determinată folosind un studiu cromogenic iar creşterea calciului intracelular folosinf Fura-2 AM. Nu s-a înregistrat eliberare de elastază după tratamentul neutrofilelor cu ATP, UTP, ADP sau UDP. Am studiat stimularea neutrofilelor cu nucleotide în prezenţa fibrinogenului şi am descoperit că celulele eliberează elastază ca răspuns la ATP şi UTP dar nu şi la ADP sau UDP. Am investigat implicarea a două MAPK (p38MAPK şi Erk 1/2) în eliberarea granulelor primare din neutrofilul uman. P38 MAPK a fost activată de ATP, UTP, ADP şi UDP. Fibrinogenul însuşi a determinat fosforilarea p38MAPK. Erk 1/2 a fost activată de ATP şi UTP dar nu şi de ADP sau UDP. Am utilizat SB203580 şi U0126 care inhibă p38MAPK şi respectiv Erk1/2. Am descoperit că inhibarea celor două kinaze duc la scăderea eliberării de către ATP sau UTP a eliberării de elastază, în prezenţa fibrinogenului. Datele noastre sugerează că Erk1/2 şi p38MAPK contribuie la eliberarea granulelor primare stimulată de nucleotide.

Cuvinte cheie: nucleotide, eliberarea granuleor primare, receptor P2Y$_2$, MAPK, Erk 1/2.

Abstract: We attempted in this study to establish if nucleotides do in fact contribute to degranulation of human neutrophils. Elastase released from primary granules of human neutrophils was determined using a chromogenic assay and intracellular calcium increase was determined using Fura-2 AM as an intracellular probe. No elastase release was measured after treatment of neutrophils with ATP, UTP, ADP, or

UDP. We looked at nucleotide stimulation of neutrophils in the presence of fibrinogen and found that neutrophils released elastase in response to ATP and UTP, but not ADP or UDP. We investigated the involvement of two MAPK kinases (p38 MAPK and ERK1/2), in primary granule release from isolated human neutrophils. The p38 MAPK was activated by ATP, UTP, ADP and UDP. Also fibrinogen itself caused phosphorylation of p38 MAPK. ERK1/2 was phosphorylated by ATP and UTP, but not by ADP or UDP. We used SB203580 and U0126, which inhibit p38 MAPK kinase and mitogen-activated protein/ERK kinase 1 and 2, respectively. We found inhibition of either ERK1/2 or p38 MAPK led to a decrease in elastase released by ATP or UTP in the presence of fibrinogen. Our results indicate ERK1/2 and p38 MAPK contribute to nucleotide-stimulated primary granule release.

Keywords: nucleotides, primary granule release, $P2Y_2$ receptor, MAPK, Erk 1/2.

STUDIU FARMACO-EPIDEMIOLOGIC PRELIMINAR LA PERSOANE CU ADDICȚIE LA ALCOOL ETILIC

[1]Maria M. Pastramagiu, [2]Clementina Cojocaru , [1]Liliana Tarțău, [1]Victor Cojocaru, [1]O.C. Mungiu

[1] Universitatea de Medicina si Farmacie “Gr. T. Popa” Iasi, Disciplina de Farmacologie – Toxicologie – Algeziologie,
[2] Spitalul de Recuperare, Clinica a VI-a Medicala,

Introducere:

Interacțiunea dintre alcool şi medicamente prezintă mai multe aspecte în funcție de felul şi cantitatea băuturii ingerate, ritmul consumului, variațiile individuale.
Numeroase studii epidemiologice au arătat legătura dintre consumul cronic de alcool şi hipertensiune, independent de alți factori de risc precum obezitatea sau fumatul. (Beilin şi Puddey, 1992) (Saunders, 1987)
Un aspect important în terapia diferitelor afecțiuni acute sau cronice îl reprezintă interacțiunea alcoolului cu medicamentele administrate (ex. antihipertensive în tratamentul hipertensiunii arteriale; analgezice în tratamentul diferitelor forme de durere).

Scopul studiului: Cercetarea farmacoepidemiologică a interacțiunii (asocierii) medicației antihipertensive şi analgezice la persoanele cu addicție la alcool etilic.

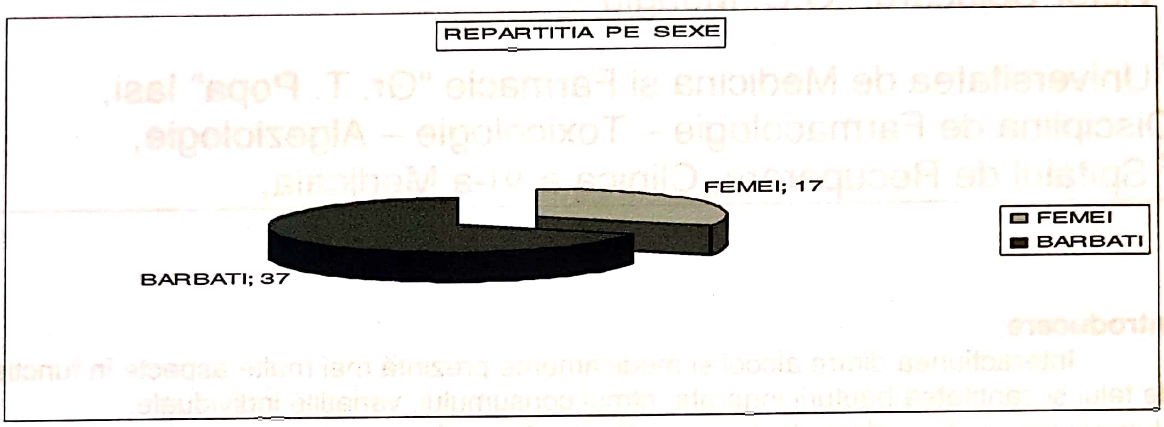
Material şi metodă:
Acest studiu reprezintă un cercetare preliminară efectuat la pacienți internați în secția de Boli Interne a Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi. Pentru acest studiu au fost selectați pacienți consumatori cronici de alcool etilic şi care urmează concomitent tratament cu medicamente antihipertensive şi/sau analgezice.
Studiul s-a desfăşurat pe o perioadă de 3 luni (septembrie-noiembrie 2005) la pacienții internați şi s-a efectuat cu acordul şefului clinicii de Boli Interne a Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi.
Datele personale ale participanților la studiu au fost obținute consultând foile de observație personale. Pacienții au fost informați despre obiectivele studiului, au participat voluntar la completarea chestionarului (identitatea lor rămânând confidențială) şi au fost de acord cu utilizarea şi publicarea datelor obținute. Au fost analizate şi prelucrate statistic date precum: mediu de proveniență, nivel de educație, antecedente personale patologice, motivele internării, istoricul bolii, manifestările clinice, evoluția bolii, regimul alimentar şi tratamentul instituit în spital şi recomandat la domiciliu.

Chestionarul cuprinde o serie de întrebări privind consumul de alcool, băutura alcoolică preferată, motivele consumului de alcool, antecedente personale patologice, medicamente utilizate frecvent , test Cage. Chestionarele completate greşit au fost scoase din studiu, astfel încât din totalul de 87 pacienţi intervievaţi , au intrat în studiu numai 54 pacienţi (cu vârste cuprinse între 45 şi 73 ani).

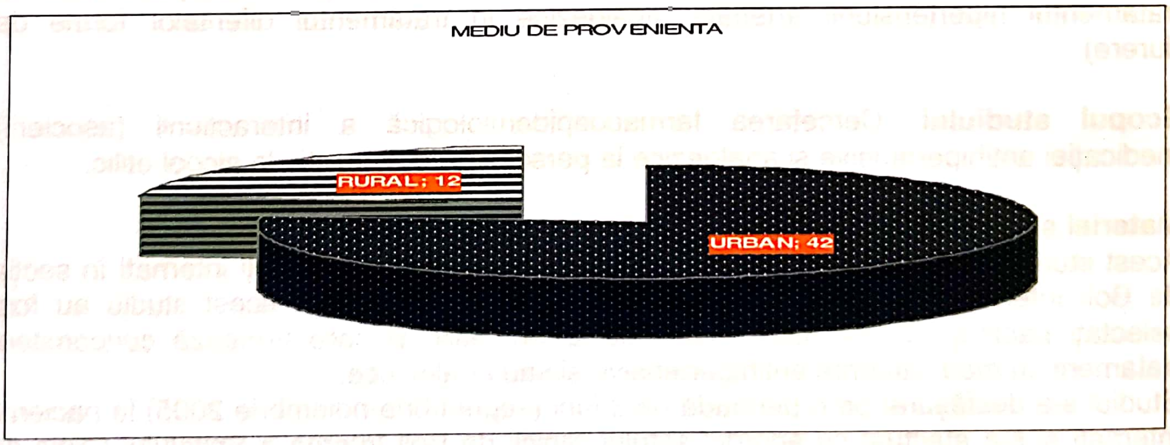
Datele obţinute în urma analizei chestionarelor au fost prelucrate statistic, iar rezultatele au fost reprezentate grafic.

Rezultate şi discuţii:

Din totalul de 54 pacienţi consumatori de alcool, 17 au fost de sex feminin şi 37 de sex masculin.(graficul 1).



În ceea ce priveşte mediul de provenienţă se constată faptul că majoritatea participanţilor la studiu provin din mediul urban (42 pacienţi) şi numai 12 provin din mediul rural (graficul nr.2).



În lotul de subiecţi aflaţi în studiu predomină cei cu studii medii (46 din pacienţi).

O comparaţie a consumului de alcool ocazional sau zilnic arată preponderenţa consumului zilnic în cazul bărbaţilor (23 cazuri) şi a consumului ocazional în cazul femeilor (10 cazuri).

În ceea ce priveşte tipul de băutură consumat în lotul nostru de pacienţi, preferinţa pentru vin a depăşit alte băuturi alcoolice ca berea, tăriile (ţuica), atât în cazul bărbaţilor cât şi al femeilor. Rezultatele obţinute sunt în concordanţă cu datele existente în literatură care evidenţiază că numărul consumatorilor de alcool şi al băutorilor -problemă este mai mare în rândul bărbaţilor şi că vinul a fost pe primul loc în preferinţa participanţilor. (Bataille,V. et al., 2003)

Abuzul de alcool se asociază cu factori socio-demografici {nivel educaţional (Crum şi colab.,1992), cu factori clinici{presiunea arterială iar rezultatele noastre sunt în concordanţă cu aceste studii. (Milon şi colab.,1982, Saunders,1987) (Marmot şi colab.,1994)

În ceea ce priveşte motivele pentru care pacienţii investigaţi consumă băuturi alcoolice, bărbaţii declară că în special obişnuinţa îi determină să consume alcool (16 din bărbaţi din 37) în timp ce în cazul femeilor consumul de alcool se realizează din plăcere (6 femei din 17).

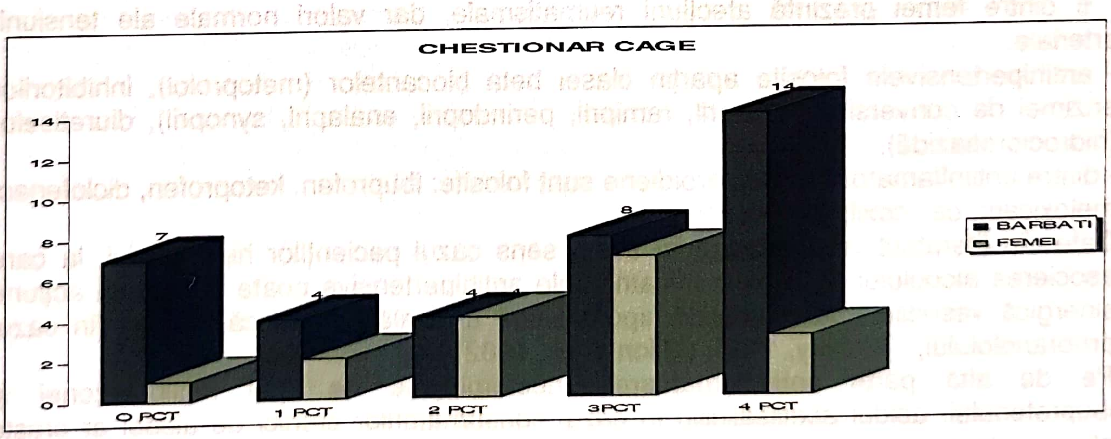
În cadrul chestionarului am folosit testul CAGE pentru identificarea băutorilor- problemă din rândul subiecţilor aflaţi în studiu. Cele 4 întrebări cunoscute sub formula Cage sunt: (Bush et al., 1987)

1. Ai simţit vreodată că trebuie să te laşi de băut?
2. Te enervează oamenii care te critică pentru că bei prea mult?
3. Te-ai simţit vreodată vinovat pentru că ai băut?
4. După o băută doreşti să bei a doua zi dimineață încă un pahar pentru a scăpa de mahmureală?

Numele testului provine de la iniţialele cuvintelor din limba engleză ,ce corespund fiecărei întrebări:

C- “cut down” = a reduce
A- “ annoy” = a nu da pace
G- “guilty” = vinovat
D- “eye-opener” = la trezire

Testul se interpretează astfel: două sau mai multe răspunsuri afirmative indică un băutor -problemă. Astfel două răspunsuri afirmative constituie indicator puternic al alcoolismului, iar trei răspunsuri afirmative confirmă alcoolismul. Pentru a respecta cerinţele testului în calcul s-au luat numai persoanele ce au răspuns afirmativ la cel puţin două din cele 4 întrebări. (Ewing, 1984) În urma analizei datelor obţinute s-au obţinut următoarele valori, valori ce ar constitui un semnal de alarmă dacă cei intervievaţi au răspuns sincer la întrebări.



- se poate constata faptul că în cazul bărbaţilor: 22 dintre subiecţi confirmă existenţa addicţiei la alcool iar la 4 dintre ei se depistează dependenţa de alcool, în timp ce la femei
10 dintre ele confirmă existenţa addicţiei iar la 4 dintre ele se certifică dependenţa de alcool.

Un alt parametru urmărit în cadrul chestionarului îl constituie stabilirea prezenţei unei patologii care să presupună utilizarea ca terapie a medicaţiei antihipertensive şi a amedicaţiei analgezice.

➢ în cazul pacienţilor de sex masculin selectaţi pentru studiu se remarcă preponderenţa hipertensiunii arteriale (22 cazuri), a steatozei hepatice (22 cazuri), bolilor reumatismale degenerative (15 cazuri), cardiopatiei ischemice (15 cazuri), neuropatiei periferice (14 cazuri), pancreatitei cronice (12 cazuri), hepatitei cronice toxice (11 cazuri), diabetului zaharat (11 cazuri) şi a arteriopatiei obliterante a membrelor inferioare la 10 dintre pacienţi.

➢ la pacientele cuprinse în acest studiu se observă o patologie asemănătoare: boli reumatismale degenerative (11 cazuri), hipertensiune arterială (9 cazuri), migrene (9 cazuri), neuropatie periferică (8 cazuri), cardiopatie ischemică (4 cazuri), litiază biliară (4 cazuri).

Din analiza acestor date se remarcă faptul că majoritatea pacienţilor cuprinşi în studiu prezintă patologie cardiovasculară şi reumatismală.

Ingrijorător este faptul că toţi pacienţii aflaţi în studiu şi depistaţi cu addicţie la alcool, urmează terapie cu antihipertensive şi cu analgezice, medicamente care pot interacţiona cu alcoolul etilic, în multe cazuri determinând apariţia de efecte adverse.

Cercetarea foilor de observaţie ale pacienţilor, pentru analiza tratamentului detaliat urmat de aceştia arată faptul că:

- 23 din pacienţii de sex masculin prezintă valori crescute ale tensiunii arteriale, dintre care 7 au concomitent şi afecţiuni reumatismale degenerative, însoţite de durere, ceea ce presupune asocierea pentru terapie de antiinflamatoare şi analgezice cu antihipertensive.
- se constată asocieri diverse între analgezice antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene şi antihipertensive. Medicaţia antihipertensivă cuprinde inhibitori ai enzimei de conversie (enalapril, perindopril, lisinopril), diuretice (indapamidă, nefrix), calciu-blocante (amlodipină, nifedipină), beta-blocante (propranolol, atenolol, carvedilol).
- 9 dintre pacientele participante la studiu prezintă hipertensiune arterială, iar dintre acestea 6 au şi afecţiuni reumatismale degenerative asociate.
- 5 dintre femei prezintă afecţiuni reumatismale, dar valori normale ale tensiunii arteriale.
- antihipertensivele folosite aparţin clasei beta blocantelor (metoprolol), inhibitorilor enzimei de conversie (monopril, ramipril, perindopril, enalapril, synopril), diureticelor (hidroclorotiazidă).
- dintre antiinflamatoarele nesteroidiene sunt folosite: ibuprofen, ketoprofen, diclofenac, meloxicam, celecoxib, parecoxib).

Date din literatură menţionează în acest sens cazul pacienţilor hipertensivi, la care asocierea alcoolului etilic cu medicamentele antihipertensive poate determina acţiune sinergică vasodilatatoare, implicit hipotensiune arterială ortostatică, colaps (în cazul propranololului). (Klatsky, 1995) (Milon et al., 1982)

Pe de altă parte antiinflamatoarele nesteroidiene de tipul fenilbutazonei şi ibuprofenului, acidul acetilsalicilic în cazul consumatorilor cronici de alcool ar creşte efectul iritant gastric şi riscul producerii hemoragiilor digestive. (Mungiu O.C., 2002)

Concluzii:

- Studiul a fost efectuat pe 54 pacienţi cu vârste cuprinse între 45 şi 73 ani, consumatori de alcool, dintre care majoritatea cu studii medii.
- Majoritatea pacienţilor aflaţi în studiu prezintă patologie cardiovasculară şi reumatismală şi la aceştia se constată asocieri diverse între analgezice, antiinflamatoare şi antihipertensive.

- Un aspect important la aceşti pacienţi îl reprezintă posibilitatea interacţiunilor între alcoolul etilic şi medicamentele antihipertensive sau analgezice cu riscul apariţiei unor efecte adverse nedorite şi a lipsei de răspuns la terapie.

Bibliografie:

1. Bataille,V., Ruidavets, J.B., Arveiler, D., Amouyel, P., Ducimetiere, P., Perret, B., Ferrieres, J., Joint use of clinical parameters, biological markers and Cage questionnaire for the identification of heavy drinkers in a large population-based sample, Alcohol and alcoholism, 2003, vol.38, 121-127.
2. Beilin, L.J., Puddey, I.B., Alcohol an hypertension. Clinical and experimental hypertension –Theory and practice, 1992, A14, 119-132.
3. Bush, B., Shaw, S., Cleary, P., Debalco, T.L., and Aronson, M.D., Screening for alcohol abuse using the Cage questionnaire, American Journal of Medicine, 1987, vol.82, 231-235.
4. Crum, R.M., Bucholz, K.K., Helzer, J.E., Anthony, J.C., The risk of alcohol abuse and dependence in adulthood: the association With educationannal level. American Journal of Epidemiology, 1992, vol 135, 989-999.
5. Ewing, J. A., Detecting alcoholism: The Cage questionnaire. Journal of the American Medical Association, 1984, vol. 252, 1905-1907.
6. Klatsky, A.L., Blood presure and alcohol intake. In: Laragh, J.H., Brenner,B.M., eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis,and management, 2d ed.New York: Raven Press, 1995, 2649-2667.
7. Marmot, M.G., Elliot, P., Shipley, M.J., Dyer, A.R., Ueshima, H., Beevers, D.G., Stamler, R., Kestelot, H., Rose, G., Stamler, J., Alcohol and blood pressure: the Intersalt study. British Medical Journal, 1994, vol 308, 1263-1267.
8. Milon, H., Froment, A., Gaspard, P., Guidollet, J., Ripoll, J.P., Alcohol consumption and blood pressure in a French epidemiological study, European Heart Journal, 1982, vol. 3, 59-64.
9. Mungiu O.C. sub redacţia, Tratat de Algeziologie, ed. Polirom, Iaşi, 2002.
10. Saunders, J.B., Alcohol: an important cause of hypertension. British Medical Journal, 1987, vol. 294, 1045-1046.

IZOLAREA SANGUINARINEI, COPTIZINEI SI CHELIDONINEI DIN *CHELIDONII HERBA*

Ionescu A., Mădălina Vătui, Lazăr M.I.

U.M.F. "Gr.T.Popa" Iaşi, Facultatea de Farmacie

Rezumat

Elaborarea unui procedeu de separare a alcaloizilor din *Chelidonium majus* face obiectul studiului de faţă. *Chelidonium majus* o importantă plantă medicinală frecvent utilizată pentru proprietăţile sale hepatotrope, antifungice, antimicrobiene, îşi datorează activitatea îndeosebi alcaloizilor, principii active majore, localizate în latex. Se prezintă o schemă de extracţie-purificare a alcaloizilor ce foloseşte solvent polar şi realizează fracţionarea acestora pe baza separării în alcaloizi terţiari şi cuaternari. Schema elaborată a permis izolarea şi caracterizarea a trei dintre principalii alcaloizi ai speciei *Chelidonium majus*, sanguinarina, chelidonina şi coptizina.

Cuvinte cheie: alcaloizi, *Chelidonium majus*, sanguinarină, chelidonină, coptizină

Introducere

Izolarea alcaloizilor este implicit legată de metoda de extracţie şi de purificările ulterioare aplicate, toate acestea condiţionând succesul procedeului aplicat.

Fracţionarea alcaloizilor reprezintă şi ea una dintre etapele premergătoare izolării acestora. Una dintre metodele la care s-a recurs în vederea fracţionării alcaloizilor din *Chelidonium majus* este scindarea în baze terţiare şi cuaternare. Această metodă a fost inspirată de proprietăţile fizico-chimice diferite ale alcaloizilor baze terţiare şi cuaternare ce coexistă la *Chelidonium majus*. Sistemul de clasificare al alcaloizilor în baze terţiare şi cuaternare reflectă proprietăţile atomului de azot tetraciclic şi implicit caracterisiticile fizico-chimice diferite ale celor două grupe de alcaloizi: solubilitate, culoare, bazicitate.

Material şi metode

Produsulu vegetal *Chelidonii herba* a fost recoltat din flora sponatnă din vecinătatea Iaşului şi supus prelucrării prin extracţie cu solvent polar. În continuare, purificarea a constat în jocuri de pH şi treceri succesive din apă în faza organică conform procedeului Stas-Otto.

Rezultate şi discuţii

Materialul vegetal a fost prelucrat cu alcool de 70°, iar extractul obţinut a fost purificat mai întâi prin declorofilare, debalastare în mediu acid. Faza apoasă acidă a fost supusă unei purificări suplimentare prin extracţie cu eter etilic. În acest fel se extrag însă şi unii alcaloizi cu solubilitate în eter la valori scăzute de pH. Prin concentrerea fazei eterice, depune un precipitat portocaliu, care prin cristalizări repetate din metanol a condus la cristale aciculare arămii ce corespund din punct de vedere al proprietăților fizico-chimice cu clorura de sanguinarină. Punctul de topire determinat este de 270-272°C.

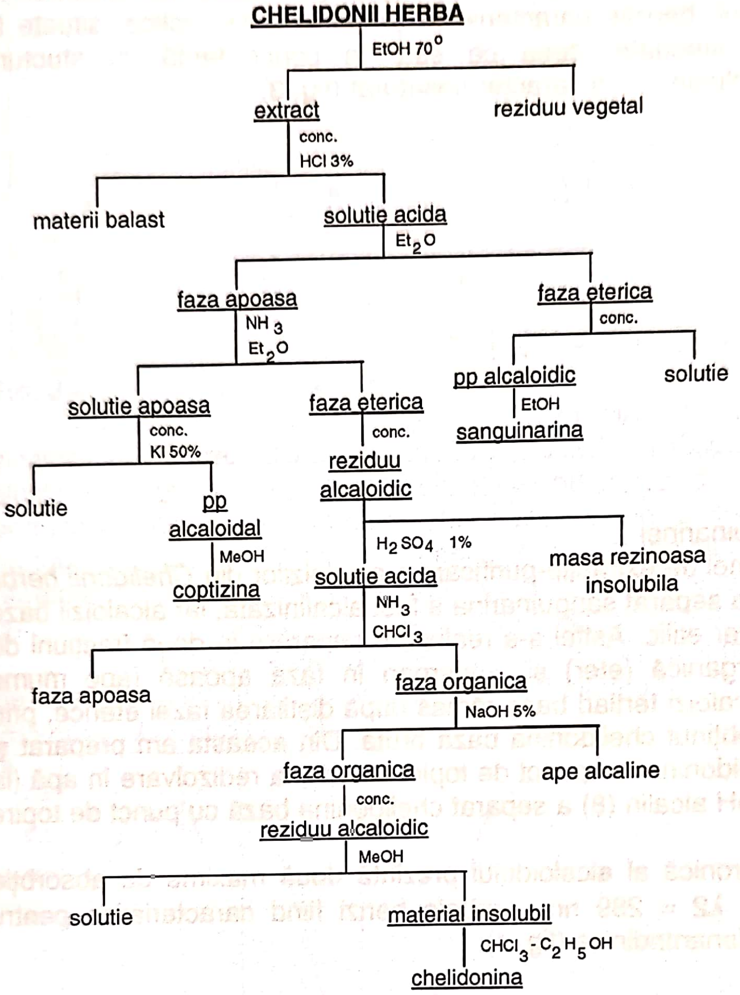

CHELIDONII HERBA
EtOH 70°
extract
reziduu vegetal
conc.
HCl 3%
materii balast
solutie acida
Et2O
faza apoasa
faza eterica
NH 3
Et2O
conc.
pp alcaloidic
solutie
EtOH
sanguinarina
solutie apoasa
faza eterica
conc.
KI 50%
conc.
reziduu alcaloidic
solutie
pp alcaloidal
MeOH
coptizina
H2 SO4 1%
masa rezinoasa insolubila
solutie acida
NH3
CHCl 3
faza apoasa
faza organica
NaOH 5%
faza organica
ape alcaline
conc.
reziduu alcaloidic
MeOH
solutie
material insolubil
CHCl3 - C2 H5 OH
chelidonina

Fig. 1 – Schema izolării sanguinarinei, coptizinei şi chelidoninei

Spectrul de absorbție electronică al alcaloidului izolat prezintă trei benzi de absorbție situate la λ_1= 235 nm, λ_2 = 284 nm şi λ_3 = 328 nm. Dintre acestea primele două pot fi găsite la majoritatea alcaloizilor benzofenantridinici, caracterizând acest tip alcaloidic. Benzile de absorbție pot fi deplasate spre lungimi de undă mai mari în cazul compuşilor cu un număr sporit de grupe dioximetilenice grefate pe nuclee aromatice (fig. 2).

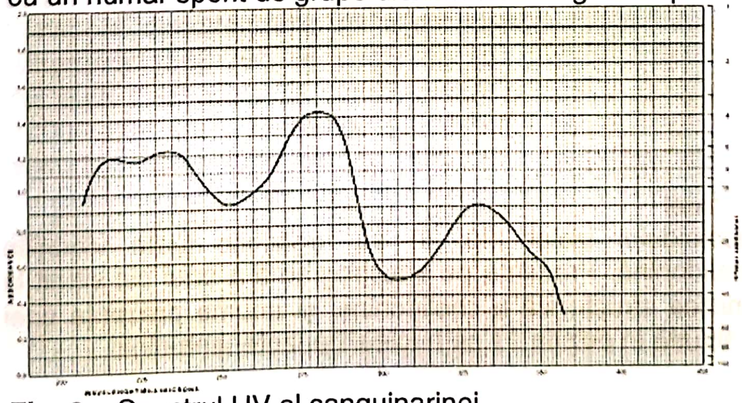


Fig. 2 – Spectrul UV al sanguinarinei

În ceea ce priveşte caracteristicele spectrale IR ale alcaloidului izolat se poate constata identitatea dintre spectrograma acestuia şi cea a sanguinarinei etalon. În spectrul de absobţie în IR al alcaloidului, benzile caracteristice grupărilor CH_2 ciclice, situate la 2900 şi 1475 cm^{-1} sunt atenuate, ceea ce este în concordanţă cu stuctura sanguinarinei, unde toate ciclurile au un caracter nesaturat (fig. 3).

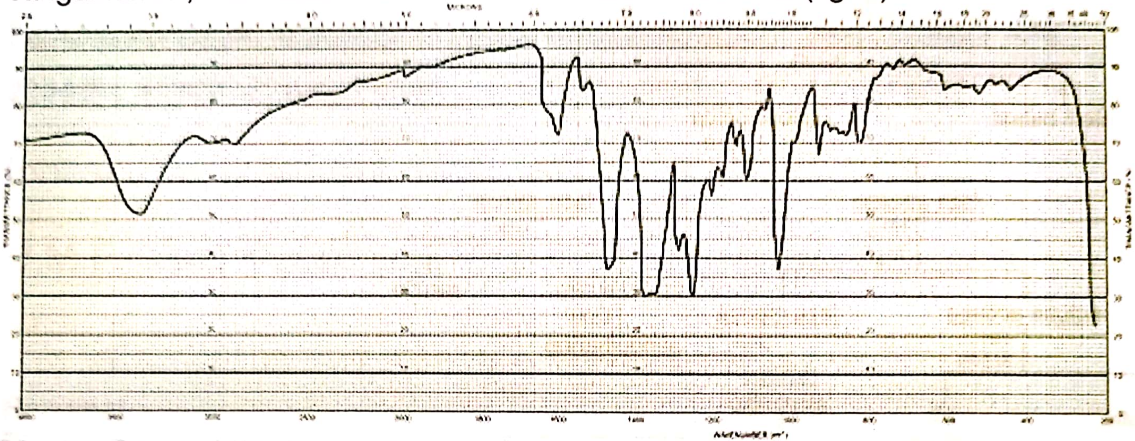


Fig. 3 – Spectrul IR al sanguinarinei

În continuarea schemei de extracţie-purificare a alcaloizilor din *Chelidonii herba* faza apoasă acidă din care a separat sanguinarina a fost alcalinizată, iar alcaloizii baze terţiare au fost extraşi cu eter etilic. Astfel s-a realizat o separare în două fracţiuni de alcaloizi: terţiari în faza organică (eter) şi cuaternari în faza apoasă (ape mume alcaline). Din reziduul de alcaloizi terţiari baze rămas după distilarea fazei eterice, prin prelucrare cu metanol s-a obţinut chelidonina bază brută. Din aceasta am preparat şi caracterizat clorhidratul chelidoninei cu punct de topire 292°C; la redizolvare în apă (la cald) şi extracţie cu eter la pH alcalin (8) a separat chelidonina bază cu punct de topire 215-216°C.

Spectrul de absorbţie electronică al alcaloidului prezintă două maxime de absorbţie situate la $\lambda 1 = 230$ nm şi $\lambda 2 = 289$ nm, ambele benzi fiind caracteristice pentru alcaloizii cu structură benzofenantridinică (fig. 4).

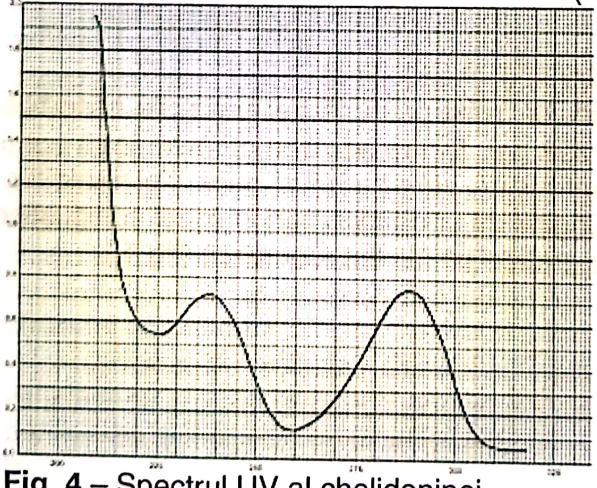


Fig. 4 – Spectrul UV al chelidoninei

În spectrul IR a alcaloidului izolat (fig. 4) se regăsesc toate vibraţiile caracteristice citate pentru chelidonină. Prezenţa pe spectrogramă a unui pic situat la ν=3400 cm^{-1} denotă caracteristica structurală a chelidoninei şi anume prezenţa unei grupe OH alcoolice asociate, situată în poziţia 11 pe nucleul benzofenantridinic.

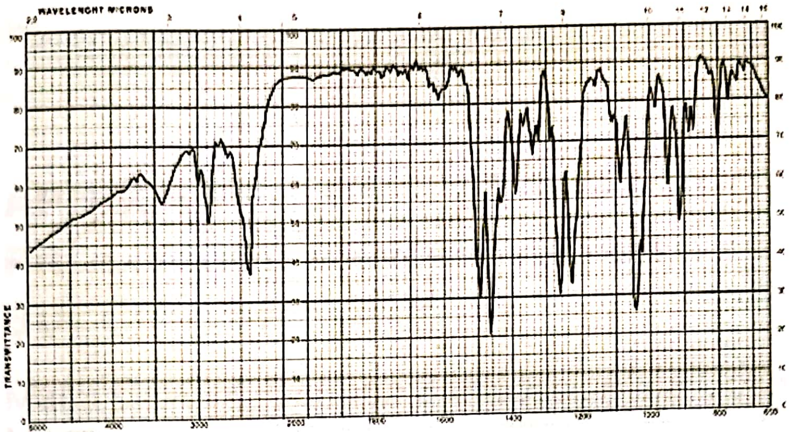


Fig. 3 – Spectrul IR al chelidoninei

Soluția apoasă alcalină (ape mume) rămasă după extracția cu eter a bazelor alcaloidice terțiare a fost concentrată la volum mic sub presiune redusă, filtrată şi alcaloizii baze cuaternare precipitați cu ioduri (KI sol. 50%). Precipitatul galben-portocaliu obținut a prezentat la analiza prin CSS trei spoturi de alcaloizi protoberberinici, din care unul principal ce corespunde coptizinei. Prin cristalizări repetate ale precipitatului din etanol am obținut cristale aciculare fine portocalii-brune, cu punct de topire mai mare de 340°C, cu descompunere.

În spectrul de absorbție electronică a alcaloidului (MeOH) se disting patru benzi de absorbție caracteristice pentru coptizină situate la λ_1=225 nm, λ_2 = 240 nm, λ_3 = 265 nm şi λ_4 = 356 (fig. 5).

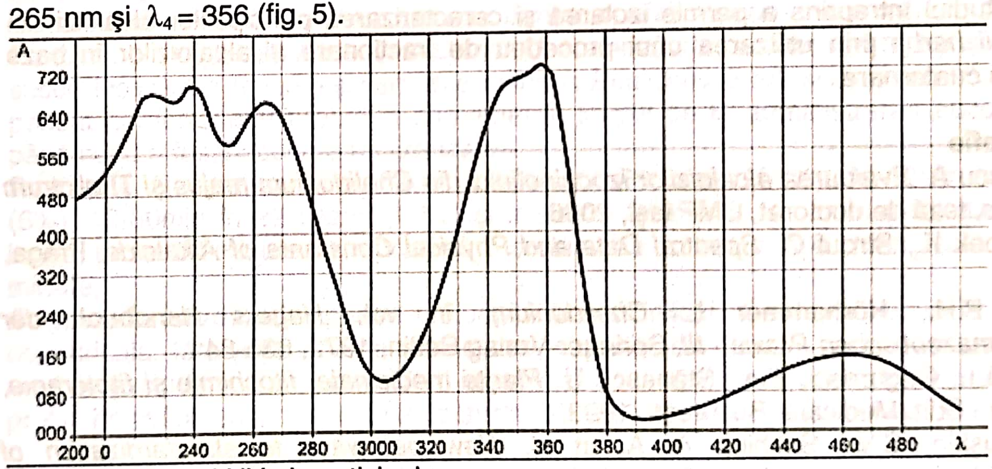


Fig. 5 – Spectrul UV al coptizinei

În spectrograma IR a alcaloidului izolat se poate constata că regiunea de amprentă (1800-750 cm^{-1}) este identică cu cea a coptizinei din catalogul de spectre. Se remarcă toate vibrațiile caracteristice nucleelor aromatice situate la 750-1000 cm^{-1} şi 1200-1475 cm^{-1}. Prezența grupărilor CH_2 ciclice este atestată de maximele de absorbție de la 2900 cm^{-1} şi 1450 cm^{-1}, iar cea a legăturilor de tip C-O-C ciclice din punțile dioximetilenice, de către banda de absorbție puternică de la 1110 cm^{-1} şi 1170 cm^{-1} precum şi 1200-1270 cm^{-1} (fig. 6).

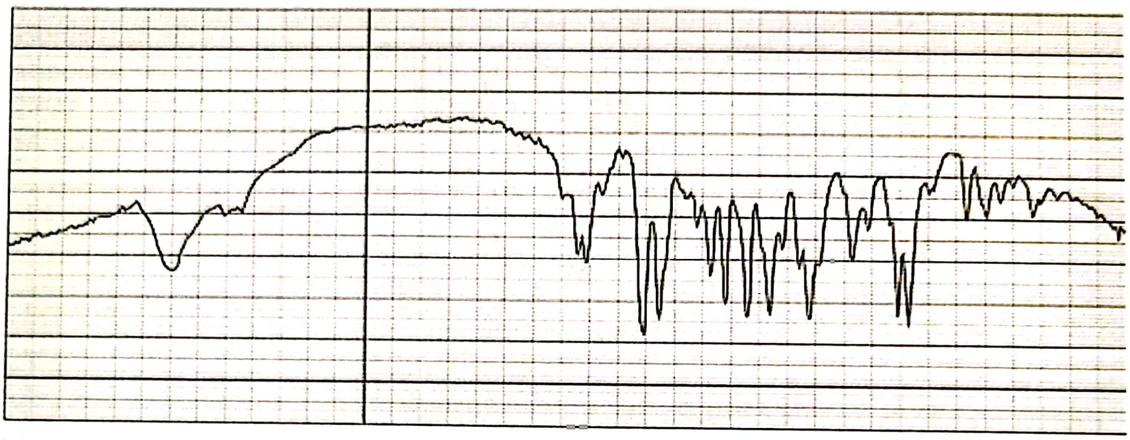


Fig. 6 – Spectrul IR al coptizinei

Pentru completarea caracterizării alcaloidului am efectuat reacţia Labat pentru grupe dioximetilenice grefate pe nuclee aromatice, care a fost pozitivă. S-a preparat derivatul tetrahidro- prin reducerea alcaloidului cu zinc şi HCl în soluţie alcoolică. După diluare cu apă, alcalinizare şi extracţie cu eter etilic a prezentat un punct de topire 219-221°C şi cristale aciculare fine, mătăsoase, albe cu tendinţă de îngălbenire (aer, lumină). Caracteristicile spectrale sunt identice cu cele ale dl-tetrahidrocoptizinei (dl-stilopina), alcaloid care se regăseşte şi ca atare în *Chelidonium majus*.

Concluzii

Studiul întreprins a permis izolarea şi caracterizarea principalilor alcaloizi din *Chelidonii herba* prin utilizarea unui procedeu de fracţionare al alcaloizilor în baze terţiare şi cuaternare.

Bibliografie

1. Ionescu A. *Evaluarea alcaloizilor izochinolinici din Chelidonium majus şi Thalictrum minus*, teză de doctorat, UMF Iaşi, 2006
2. Holubek K., Strouf O. *Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids*, Praga, 1965
3. List P.H., Hörhammer L. *Chelidonium*, în vol. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis - III*, Springer-Verlag Berlin, 1972, 835-841
4. Ciulei I., Grigorescu Em., Stănescu U. *Plante medicinale, fitochimie şi fitoterapie*, vol. II - Edit. Medicală, Bucureşti, 1993.
5. Pervuşkin, S.V., Sokhina A. A. et al. *New pathways to standardization of Chelidonium majus L. herb*, Farmaţia Moscova., 1999, 48(2): 26-27
6. Petrus R., Respondek J. *Investigation of the Extraction of Alkaloids from the Roots of Greater Celandine (Chelidonium majus)*, Herba Polonica, 1986, 32(2), 91-97

APNEEA PRELUNGITĂ DUPĂ SUCCINILCOLINĂ - PROLONGED APNOEA AFTER SUCCINILCHOLINE

Maria Gavriluţ, Carmen Săhleanu, Alina Cotoman, Irina Mancaş, Miron Cristian

Spitalul de Obstetrică şi Ginecologie „Cuza Vodă” Iaşi

Rezumat

Obiectivele studiului. Două cazuri cu apnee prelungită după succinilcolină (2h şi 4h) ne-au determinat să evaluăm durata apneei după o doză standard în anestezia generală pentru cezariană.

Material şi metodă. Lotul de gravide pentru operaţie cezariană a inclus 100 cazuri. Protocolul de anestezie a fost standard cuprinzând: barbituric 4mg/kg şi IOT sub succinilcolină 1-1,5mg/kg şi ventilaţie mecanică cu O_2/N_2O 2/2 şi izofluran 1% până s-a pensat cordonul ombilical. S-a cronometrat timpul de la administrarea succinilcolinei până când a fost necesară recurarizarea.

Rezultate. Recurarizarea s-a făcut la 5-7min în 68 cazuri (68%), 10-12min în 6 cazuri (6%), 12-30min în 22 cazuri (22%) şi în peste 30 min în 4 cazuri (4%). Durata mai lungă, peste 30 minute nu reprezintă o problemă la o intervenţie chirurgicală de 45-60 minute.

Concluziile studiului. Apneea prelungită la succinilcolină este depistată la populaţia obstetricală, făra antecedente anestezice. Cazurile sunt foarte rare, diagnosticul fiind unul de excludere. Este un incident imprevizibil, neplăcut dar rezolvabil. Anesteziştii de profil obstetrical este necesar să fie avertizaţi şi să-şi evalueze corect incidentul.

Abstract

Objective. Two cases of prolonged apnoea after succinicholine (2h and 4h) determined us to evaluate the interval of apnoea after standard dose in general anesthesia for C-section.

Method. In the study were included 100 parturients for C-section. The standard protocol for anesthesia include: barbiturate 4mg/kg and OTI using succinicholine 1-1,5mg/kg and mechanical ventilation with O_2/N_2O 2/2 and isoflurane 1% till the umbilical cord was clamped. We recorded the time between the administration of succinilcholine and the necessity to blokade the muscle again.

Results. We need to reinject the muscle relaxant after 5-7min in 68 cases (68%), 10-12min in 6 cases (6%), 12-30min in 22 cases (22%) and in over 30 min in 4 cases (4%).

Conclusion. Prolonged apnoea after succinicholine is find on obstetrical patients without anethetic background. Cases are very rare and the diagnosis is find on exclusion of others. Anaesthesiologist in obstetrics must be warn and evaluate corect the incident.

ANALIZA SPECTROSCOPICĂ UV-VIS A UNEI BAZE SCHIFF ŞI A COMPLECŞILOR FORMAŢI CU BETA-CICLODEXTRINA

[1]ANDREIA CORCIOVĂ, [1]DOINA LAZĂR, [1]MIHAI LAZĂR,
[2]ALEXANDRU CAŞCAVAL

[1]UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE “GR.T.POPA” IAŞI, FACULTATEA DE FARMACIE, DISCIPLINA ANALIZA MEDICAMENTELOR,
[2]FACULTATEA DE CHIMIE

Rezumat:
Scopul acestui studiu a fost de a caracteriza spectral o bază Schiff insolubilă în apă şi complecşii sãi formaţi cu beta-ciclodextrina, stabilind spectrele UV-Vis. De asemenea, s-au trasat dreptele de regresie şi s-a încercat analiza cantitativă a bazei Schiff din complexul format cu beta-ciclodextrina. Determinările au fost făcute în cloroform, în soluţii de diferite concentraţii, utilizând ca aparat spectrofotometru Jasco V 530. Spectrele atât ale bazei Schiff cât şi ale complecşilor sãi cu beta-ciclodextrina prezintă 3 picuri principale, în jur de 427, 340 şi 290 nm.

Cuvinte cheie: beta-ciclodextrinã, complex de incluziune, UV-Vis

Introducere:

Cercetãrile fãcute pentru ameliorarea efectelor secundare şi de optimizare a medicamentelor au condus la realizarea de noi forme farmaceutice. Una dintre metodele utilizate în acest scop este formarea complecşilor de incluziune. Dintre moleculele ce pot constitui scheletul combinaţiilor de incluziune, din ce în ce mai cercetate sunt ciclodextrinele. Procesul de obţinere a complecşilor de incluziune prezintă numeroase avantaje, dintre care cele mai importante sunt: creşterea solubilităţii în apă, creşterea biodisponibilităţii substanţelor medicamentoase greu solubile în apă, creşterea stabilităţii substanţelor funcţie de diferiţi agenţi.

Acest studiu a avut ca scop caracterizarea spectralã UV-Vis a unei baze Schiff şi a complecşilor sãi cu beta-ciclodextrina. Structura bazei Schiff, prezentatã în figura 1, a fost confirmatã prin analizã elementalã şi rezultatele sunt expuse în tabelul 1.

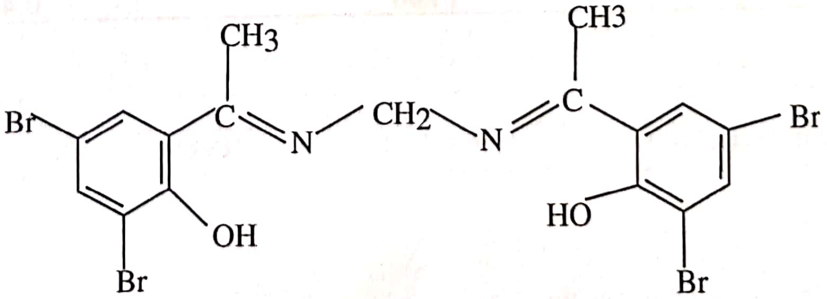


Fig. 1. Structura bazei Schiff analizate

Tabel 1

Analiza elementală

G.M.	C %	H %	N %	O %	Br %
598	34.11	2.34	4.68	5.35	53.51

Material şi Metodă

- **Materiale**

- Beta-ciclodextrină pa, Fluka Chemica, Elveţia
- bază Schiff

- **Prepararea complecşilor:**

Baza Schiff şi beta-ciclodextrina, în raport molar 1:1 şi 1:2 au fost triturate la mojar timp de 20 minute, iar pulberea finală a fost cernută. În Tabelul 2 sunt prezentate probele luate în lucru:

Tabel 2

Probe luate în lucru

Nr. probă	Metodă de obţinere	Raport molar (CD:bază Schiff)
1.	Substanţă pură	
2.	Mixare fizică	1:1
3.	Mixare fizică	2:1

- **Metodă de analiză:**

Spectroscopie UV-Vis

- spectrofotometru Jasco V 530, cuve de cuarţ 1 cm
- solvenţi: cloroform

Rezultate si discuţii

Probele au fost analizate utilizând ca solvent cloroformul (245 nm). Domeniul folosit a fost 200-800 nm. Domeniul de concentraţie, lungimea de undă şi absorbanţa maximă pentru fiecare probă sunt prezentate în Tabelul 3. În figura 2 sunt prezentate spectrele UV-Vis ale probelor, iar în Figura 3 dreptele de regresie.

Tabel 3

Condiţii de lucru şi rezultate

Proba	Concentraţie g %	Lungime de undă (nm)	Absorbanţă
1	0.001 – 0.01	426 340 292	0.7280 0.6458 0.2431
2	0.02 – 0.04	427 340 290	0.8406 0.7398 0.4397
3	0.01 – 0.04	427 340 290	0.9672 0.8339 0.4724

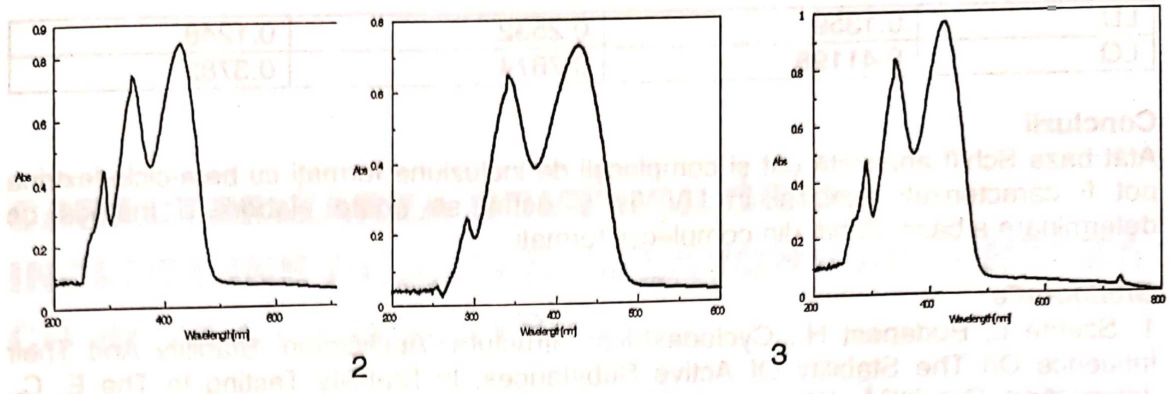


Fig. 2 Spectrele UV-Vis ale probelor

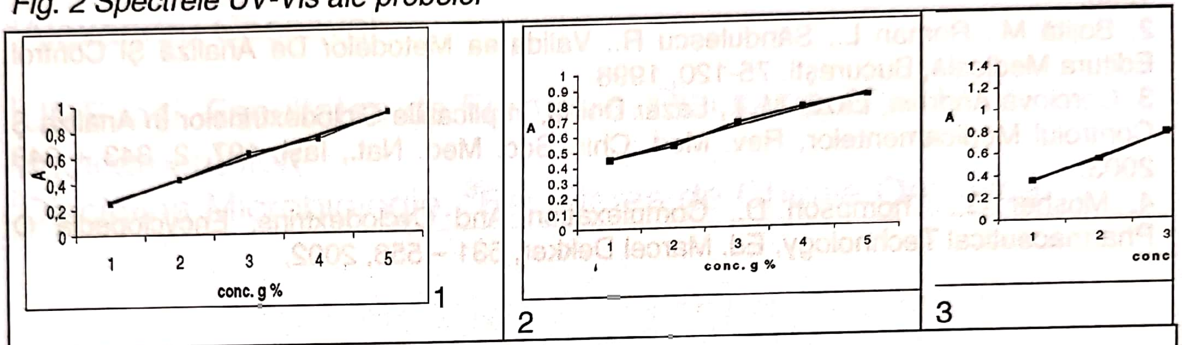


Fig. 3 Dreptele de regresie ale probelor

Evaluarea statistică a rezultatelor obţinute:
În tabelul 4 sunt redate, pentru fiecare probă, coeficientul de regresie - R^2, valoarea medie a absorbanţelor - $\overline{Y}$, valoarea medie a concentraţiei - $\overline{X}$, panta dreptei - a, ordonata la origine - b şi ecuaţia dreptei de regresie $y = ax + b$. Tabelul 5 arată câţiva dintre parametrii statistici calculaţi, propunându-se o probabilitate de 95 %, iar valoarea criteriului student t este de 2.78 grade pentru 4 grade de libertate k = n - 1: deviaţie standard, coeficient de variaţie, eroare medie pătratică, eroare medie pătratică a mediilor, limită de detecţie, limită de cuantificare.

Tabel 4

Parametrii dreptelor de regresie

Probă	R^2	$\overline{Y}$	$\overline{X}$	a	b	y = ax + b
1	0.9922	0.59174	0.006	0.1659	0.0941	0.1659x + 0.0941
2	0.9833	0.65524	0.03	0.103	0.3463	0.103x + 0.3463
3	0.9987	0.76684	0.02	0.209	0.1398	0.209x + 0.1398

Tabel 5

Parametrii statistici:

Parametrii	Proba 1	Proba 2	Proba 3
n	5	5	5
σ	0.003162	0.007905	0.007905
σ^2	$0.9 . 10^{-5}$	$6.25 . 10^{-5}$	$6.25 . 10^{-5}$
σ_m	$1.4 . 10^{-3}$	$3.5 . 10^{-3}$	$3.5 . 10^{-3}$
CV	52.7	26.35	39.52
$A = \overline{X} \pm t.\sigma_m$	0.006±0.003931	0.03±0.00981	0.02±0.00353

LD	0.1359	0.2532	0.1248
LQ	0.41198	0.7674	0.3782

Concluzii

Atât baza Schiff analizată cât şi complecşii de incluziune formaţi cu beta-ciclodextrina pot fi caracterizaţi spectral în UV-Vis şi astfel se poate elabora o metodă de determinare a bazei Schiff din complecşii formaţi.

Bibliografie

1. Szente L, Budapest H., Cyclodextrins: Structure, Application, Stability And Their Influence On The Stability Of Active Substances, In Stability Testing In The E. C., Japan And The USA, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 225 – 244, 1993.

2. Bojiţă M., Roman L., Săndulescu R., Validarea Metodelor De Analiză Şi Control, Editura Medicală, Bucureşti, 75-120, 1998.

3. Corciovă Andreia, Lazăr M. I., Lazăr Doina, Implicaţiile Ciclodextrinelor În Analiza Şi Controlul Medicamentelor, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi, 107, 2, 343 – 348, 2003.

4. Mosher G., Thompson D., Complexation And Cyclodextrins, Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology, Ed. Marcel Dekker, 531 – 558, 2002.

CARACTERIZAREA COMPUŞILOR DE INCLUZIUNE AI UNEI IZOFLAVONE DE SINTEZĂ CU BETA-CICLODEXTRINA

[1]Andreia Corciovă, [1]Doina Lazăr, [1]Mihai Lazăr, [2]Antonia Poiată, [3]Alexandru Caşcaval

[1]UMF Iaşi, Facultatea de Farmacie, Disciplina Analiza Medicamentelor,
[2]Disciplina Microbiologie, [3]Facultatea de Chimie Organică

Rezumat:

In acest studiu am urmărit caracterizarea unor compuşi de incluziune ai unei izoflavanone sintetizată de prof. dr. Alex. Caşcaval, cu beta-ciclodextrina, prezentaţi într-o lucrare anterioară, demonstrând formarea complexului prin ^{1}HRMN, urmărind stabilitatea termică şi activitatea antimicrobiană a compuşilor preparaţi, comparativ cu substanţa de bază.

Cuvinte cheie: izoflavanonă, beta-ciclodextrină, ^{1}HRMN, TG, DTG, activitate antimicrobiană

Introducere

Continuând cercetările întreprinse de noi asupra compuşilor de incluziune formaţi între o izoflavanonă de sinteză (notată IF2, cu structura din figura1) şi beta-ciclodextrină, prezentaţi într-o lucrare anterioară (IF2-1, IF2-2, IF2-3, IF2-4, în raport molar substanţă:β-CD – 1:1, 1:3, 1:5, 1:7), acest studiu a avut ca scop caracterizarea compuşilor de incluziune prin ^{1}HRMN, analiză termică şi testarea activităţii antimicrobiene.

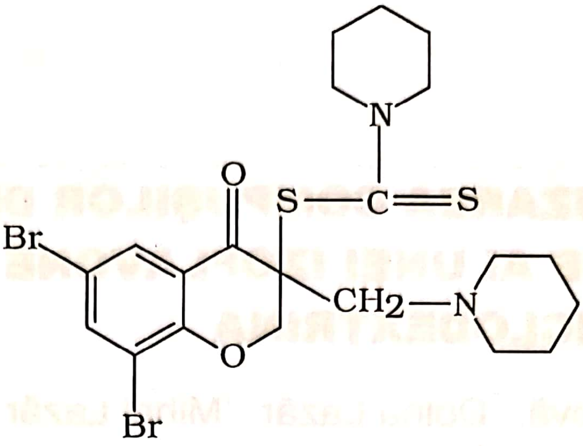


Fig. 1. Structură IF2

Material şi metodă

1. Analiză magnetică ^{1}HRMN

- Probe: IF2, IF2-1, IF2-2, IF2-3, IF2-4, β-CD
- DMSO
- Aparat Jeol 60 MHz
- TMS

Probele s-au solubilizat prin încălzire în DMSO şi s-au trasat spectrele ^{1}HRMN, utilizând ca standard intern TMS.

2. Analiza termică

- Probe: IF2, IF2-1, IF2-2, β-CD
- Derivatograf Paulik-Paulik Erdely, MOM, Budapest
- Masa probelor = 50 mg în creuzete de platină
- Temp = 700 °C
- Rata de încălzire = 10 °C/min
- Sensibilitate = 1/5

3. Testare antimicrobiană

- Probe: IF2, IF2-1, β-CD
- DMSO
- Concentraţie probe: 1000 µg/ml substanţă
- Microorganisme test: *Staphylococcus aureus ATCC 259233, Staphylococcus epidermitis, Sarcina lutea ATCC 9341, Bacillus subtilis, Escherichia coli ATCC 25922, Klebsiella spp., Candida albicans*

Evaluarea activităţii antimicrobiene a fost determinată prin metoda difuzimetrică. Pe suprafaţa plăcilor Petri, cu mediu agarizat Mueller-Hinton, inoculate cu suspensia bacteriei test, s-au amplasat cilindri din oţel inoxidabil (diametrul interior = 6 mm) în care s-au depus 100 µl din soluţiile compuşilor testaţi. După incubare, 24 ore la 37 °C, s-au înregistrat diametrele zonelor de inhibiţie a creşterii microbiene. Rezultatele reprezintă media diametrelor înregistrate în 3 plăci. Activitatea antimicrobiană a compuşilor investigaţi a fost comparată cu zona de inhibiţie obţinută cu un disc de amoxicilină de 25 µg (bioMerieux) amplasat în plăci, concomitent cu probele.

Rezultate şi discuţii

1. Analiză magnetică ^{1}HRMN

Pentru a observa modificările ce apar în urma interacțiunii dintre substanța IF2 și β-ciclodextrina, se prezintă în tabelul 1 influența ciclodextrinei asupra deplasărilor chimice ale protonilor substanței IF2.

Tabel 1.
Modificările deplasărilor chimice ale protonilor (calculate după $\Delta\delta = \delta_{IF2\text{-}\beta\text{-}CD} - \delta_{IF2}$) din IF2

Val. depl.	**IF2-1**	IF2-2	IF2-3	IF2-4
H2 – 8.4 ppm	- 0.2	- 0.2	- 0.2	- 0.2
H5 – 5.3 ppm	- 0.3	0.6	0.9	0.3
H7 – 5.1 ppm	0.02	0.2	0.2	0.3
H (CH_2) – 1.8 ppm	0.2	0.2	0.2	0.2
H2’ – 3.6 ppm	0.8	0.15	0.4	0.3
H4’ – 3.2 ppm	0.1	0.07	0.12	0.2
H6’ – 2.9 ppm	0.1	0.07	0.25	0.27

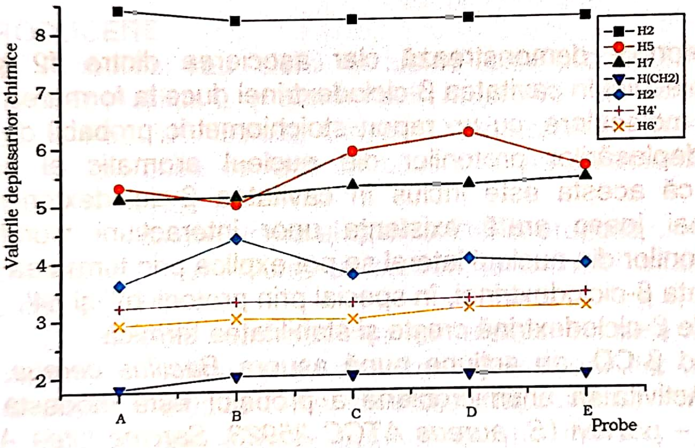


FIG. 2. DEPLASĂRILE CHIMICE PENTRU FIECARE PROBĂ (A = IF2, B = IF2-1, C = IF2-2, D = IF2-3, E = IF2-4)

Datele din tabelul 1. Și figura 2. Demonstrează că protonii ce suferă deplasări evidente aparțin părții aromatice din dibrom-izoflavanonă (h5 și h7) și protonilor din nucleul lateral h2’. Celelalte deplasări ale protonilor sunt destul de slabe și rămân constante indiferent de cantitatea de β-ciclodextrină.

Cu excepția protonilor h2 care suferă deplasări spre câmpuri mai înalte decât poziția lor inițială, restul protonilor substanței suferă deplasări spre câmpuri mai joase față de poziția lor inițială.

2. Analiza termică

Atât substanța de bază cât și compusul de incluziune 1:1 au 3 trepte de descompunere, iar compusul 1:3 are 2 trepte de descompunere. Stabilitatea termică variază astfel: if2-2 > if2-1 > if2.

3. Testare antimicrobiană

Probă	*S. aureus ATCC 25923*	*S. epidermidis*	*S. lutea ATCC 9341*	*B. cereus*	*E. coli ATCC 25922*	*Klebsiella spp.*	*C. albicans*
IF2	11	0	12	13	14	14	13
IF2-1	12	0	14	15	16	0	15
β-CD	0	0	0	0	0	0	0
Amoxi (25 μg/disc)	23	28	34	12	25	15	netestat

Faţă de *S. aureus, S. lutea, E. coli, Candida albicans* şi *B. cerus* compusul de incluziune are activitate antimicrobiană mai mare comparativ cu substanţa de bază. Faţă de *S. epidermidis* şi *S. intea* toate probele sunt lipsite de activitate antimicrobiană. Faţă de *Klebsiella spp.*, complexul substanţei IF2 nu are activitate. β-CD nu prezintă activitate antimicrobiană.

Concluzii

Deplasările chimice ale protonilor demonstrează clar asocierea dintre if2 şi β-ciclodextrină. Acomodarea moleculei în cavitatea β-ciclodextrinei duce la formarea unui complex sau a unei asociaţii moleculare, cu un raport stoichiometric probabil de 1:1. Modificările mai mari ale deplasărilor protonilor din nucleul aromatic al brom-izoflavanonei demonstrează că acesta este inclus în cavitatea β-ciclodextrinei, iar deplasările spre câmpuri mai joase arată existenţa unor interacţiuni hidrofobe. Deplasările mai slabe ale protonilor din nucleul lateral se pot explica prin formarea unor legături de hidrogen la suprafaţa β-ciclodextrinei, în special prin protonii h2' şi h4'.

Odată cu creşterea cantităţii de β-ciclodextrină creşte şi stabilitatea termică.

Compuşii analizaţi, exceptând β-CD, au acţiune bună asupra *Bacillus cereus*, prin comparaţie cu amoxicilina. Activitatea antimicrobiană a probelor este modestă sau absentă asupra cocilor gram – pozitivi (*S. aureus ATCC 25923, Sarcina lutea ATCC 9341, S. epidermidis*). Asupra *Escherichia coli ATCC 25922,* activitatea compuşilor este prezentă, dar mai redusă comparativ cu amoxicilina. Asupra *Klebsiella spp.* are activitate doar substanţa de bază, iar acţiunea antifungică asupra *Candida albicans* este bună.

Bibliografie

1. Brown D., Blowers R., Disc Methods Of Sensitivity Testing And Other Semiquantitative Methods, In: Laboratory Methods In Antimicrobial Chemotherapy, Ed. Reeves D., Phillips I., Williams J. D., Wise R. Churchill Livingstone. London. 1978: 8-23
2. Corciovă Andreia, Doina Lazăr, Mihai Lazăr, Mihaela Pascu, Spectral Characterization Of Some Synthetic Brom-Flavones And Beta-Cyclodextrins Complexes's, Timişoara Medical Journal, 55, 5, 2005, 126-129
3. Zar Zycki P. K., Lamparczyk H., The Equilibrium Constant Of B-Cyclodextrin-Phenolphtalein Complex; Influence Of Temperature And Tetrahydrofuran Addition. J. Pharm. Biomed. Anal. 1998; 18: 165-179

EVALUAREA ACIZILOR POLIFENOLICI DIN SORTURI DE PROPOLIS

Doina Lazăr, Anda Natanela Croci , M. I. Lazăr, Andreia Corciovă, Patricia Fiterman, Adriana Tamba

Analiza medicamentelor, Facultatea de Farmacie, Universitatea „Gr. T. Popa" Iaşi

Keywords: propolis, TLC, phenolic acids

INTRODUCERE

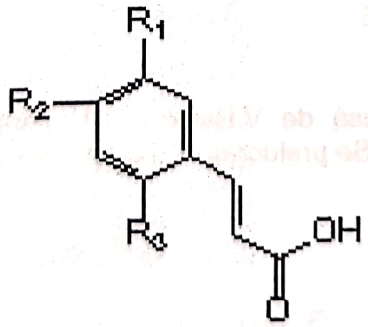
Propolisul sau "cleiul de albine" este produsul rezinos obţinut de albinele de miere, Apis melifica L. şi acumulat în stupi. Albinele colectează propolisul de la diferite specii de Populus, Betula, Ulmus, Quercus, Salix, Aesculus hippocastanum, Picea, Fraxinus etc., ceea ce face ca acesta să se caracterizeze prin colorit şi compoziţie chimică diferită [2].

Din punct de vedere al compoziţiei în propolis au fost determinate: răşini, ceruri, uleiuri volatile, polen, hidraţi de carbon, aminoacizi, vitamine, enzime, săruri minerale, impurităţi vegetale etc.

Din propolis sunt obţinute numeroase extracte alcoolice care sunt folosite ca antibacteriene, antifungice, antivirale, local anestezice, astringente, spasmolitice, antiinflamatorii, antiulceroase, citostatice, hipotensive, imunostimulatoare.

Între compuşii din propolis cu cel mai mare potenţial antimicrobian, flavanona pinocembrina (5,7-dihidroxiflavanona) şi analogul ei 3-hidroxi, flavonolul, galangina (3,5,7-trihidroxiflavona) se remarcă alături de acidul cafeic (acid 3,4-dihidroxicinamic), esterii acestuia şi fracţiunile volatile.

Acizii polifenolici [3] din propolis sunt reprezentaţi structural astfel:



Acizi fenolici	R_1	R_2	R_3
ac. o-cumaric	H	H	OH
ac. p-cumaric	H	OH	H
ac. cafeic	OH	OH	H
ac. ferulic	OCH_3	OH	H

MATERIAL ŞI METODE

În lucrare ne-am propus să identificăm şi să determinăm cantitativ acizii polfenolici din un număr de 12 sorturi de propolis, 3 din România şi 9 din Israel (tab. I).

Tabel I

Sorturile comerciale analizate

Proba	
1. Răducăneni	7. Tiroş -1
2. Ghermăneşti	8. Tiroş -2
3. Grajduri	9. Nes Tioana
4.Kfar Lin -1	10. Marea Galileei
5. Kfar Lin -2	11. Oca-Ierusalim
6. Iad Mordenai	12. Tel-Aviv

Originea sorturilor:
1-3 România, 3-12 Israel

Reactivi

- acid cafeic
- acid o-cumaric
- apigenina
- naringenina
- kaempferol
- galangina
- alcool metilic
- alcool etilic
- soluţie metanolică 1% de (2-aminoetoxi)difenilboran
- soluţie etanolică 5% de polietilenglicol 4000
- silicagel Merck 60, plăci

Sisteme de eluţie:

1. Toluen-acetat de etil-ac.formic, 10:5:5, 36:12:5
2. Ciclohexan-acetat de etil-acid formic, 30:15:5
3. Toluen-acetat de etil-acid acetic, 36:12:5
4. Toluen-acetona-ac.formic,38:10:5

Prepararea probelor

Am modificat tehnica propusă de V.Bankova [1] pentru analiza HPTLC a polifenolilor, tehnică redată în fig. 1. Se prelucrează 5 g propolis brut din fiecare sort.

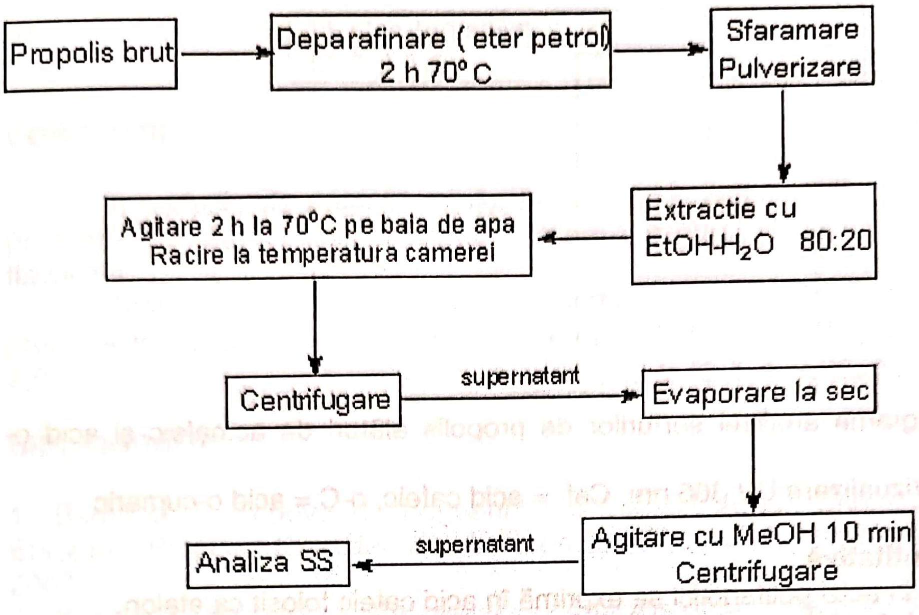

Propolis brut
Deparafinare (eter petrol) 2 h 70° C
Sfaramare Pulverizare
Extractie cu EtOH-H2O 80:20
Agitare 2 h la 70°C pe baia de apa Racire la temperatura camerei
Centrifugare
supernatant
Evaporare la sec
Agitare cu MeOH 10 min Centrifugare
supernatant
Analiza SS

Fig. 1 - Schema de prelucrare a propolisului

Analiza cromatografică pe strat subțire
Mod de lucru

Se pipetează câte 10 µl din fiecare extract etanolic de propolis, alături de acelaşi volum de soluții etalon de acid cafeic, acid o-cumaricm galangină, kaemferol, naringenina şi apigenină. Se developează timp de 10 minute. Cromatoplăcile se vizualizează în UV la 254 nm şi la 366 după pulverizare cu 1% difenilboriloxietilamina în metanol şi 5% polietilenglicol 4000 în etanol [3].

Imaginile cromatografice după cele două vizualizări sunt prezentate în figurile 2 şi 3. Din analiza efectuată se constată prezența multor compuşi polifenolici constituiți din acizi polifenolici, flavanone, flavonoli etc.

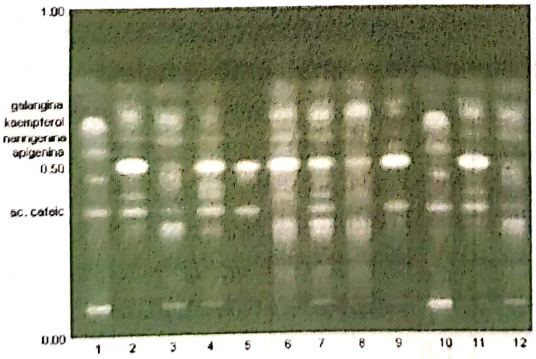

1.00
galangina
kaempferol
naringenina
apigenina
0.50
ac. cafeic
0.00
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

Fig. 2 - Imaginea cromatogramei sorturilor analizate
Sistem eluție: 2, Vizualizare UV-254 nm

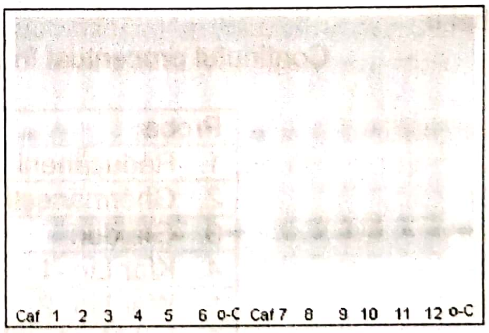

Caf 1 2 3 4 5 6 o-C Caf 7 8 9 10 11 12 o-C

Fig. 3 - Cromatograma analizei sorturilor analizate alături de ac.cafeic şi acid o-cumaric
Sistem eluție 1, Vizualizare UV 254 nm

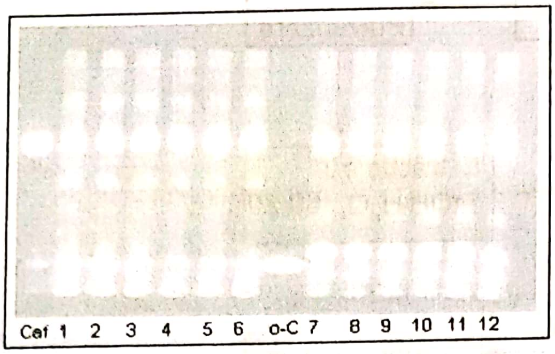


Fig. 4 - Cromatograma analizei sorturilor de propolis alături de ac.cafeic şi acid o-cumaric
Sistem eluție: 4, Vizualizare UV 366 nm, Caf = acid cafeic, o-C = acid o-cumaric

Determinarea cantitativă

Conținutul în acizi polifenolici se exprimă în acid cafeic folosit ca etalon.

Obținerea dreptei de etalonare

Se înregistrează absorbanța a şase soluții etalon de acid cafeic cu o concentrație cuprinsă între 10 -20 µg/ml şi se trasează dreapta de etalonare (fig. 5). Rezultatele sunt înscrise în tabelul II.

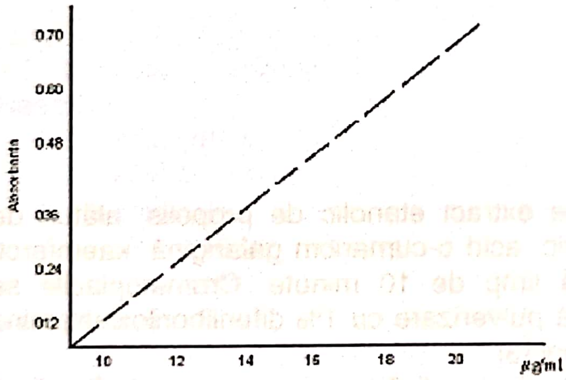


Fig. 5. Dreapta de etalonare a acidului cafeic

Tabel II

Conținutul procentual în acizi polifenolici exprimați în acid cafeic

Proba	Conținut g%
1. Răducăneni	2.6
2. Ghermăneşti	2.3
3. Grajduri	2.9
4. Kfar Lin -1	1.9
5. Kfar Lin -2	2.0
6. Iad Mordenai	1.8
7. Tiroş -1	2.5
8. Tiroş -2	2.8
9. Nes Tioana	2.2
10. Marea Galileei	2.3

11. Oca-Ierusalim	2.9
12. Tel-Aviv	2.1

CONCLUZII

În sorturile de propolis analizate am pus în evidenţă pe cale cromatografică prezenţa compuşilor polifenolici în care am încadrat acizii polifenolici propriu-zişi şi flavonele.

Conţinutul în acizi polifenolici, exprimaţi în acid cafeic, arată pentru cele 12 probe, valori cuprinse între 1,8 şi 2,9%, cu variaţii mai mari la sorturile din Israel 1,9-2,9%.

BIBLIOGRAFIE

1. Bankova V., Popova M., Bogdanov S., Sabatini A. G., Chemical Composition of European Propolis: Expected and Unexpected Results, Z. Naturforsch. 57c, 530-533, 2002.
2. Kosalec I., Bakmaz M., Pepeljnjak S., Analysis of propolis from the continental and Adriatic regions of Croatia, Acta Pharm. 53, 275–285, 2003.
3. Marica M. S., Ivona J., Mornar A., Asja S.B., Petra G., Quantitative Analysis of Flavonoids and Phenolic Acids in Propolis by Two-Dimensional Thin Layer Chromatography, Journal of Planar Chromatography - Modern TLC, 17, 459-464, 2004.
4. Santos Pereira Alberto, Miranda Pereira Farah Adriana, Trugo Luiz Carlos, Aquino Neto Francisco Radler, Distribution of Quinic Acid Derivatives and Other Phenolic Compounds in Brazilian Propolis, Z. Naturforsch. 58c, 590-593, 2003.

EFECTELE NUCLEOTIDELOR EXTRACELULARE ASUPRA UNOR FUNCŢII ALE NEUTROFILULUI UMAN - EXTRACELLULAR NUCLEOTIDES EFFECTS ON SOME HUMAN NEUTROPHIL FUNCTIONS

O.Bredeţean[1], Al.D.Ciochină[1], O.C.Mungiu[2]

[1] University of Medicine and Pharmacy “Gr.T.Popa” Iaşi, Faculty of Medical Bioengineering
[2] University of Medicine and Pharmacy “Gr.T.Popa” Iaşi, Faculty of Medicine

Abstract:
$P2Y_2$ receptors, equal sensitive to ATP and UTP stimulation, can trigger intracellular signaling in human neutrophil (PMN). The aim of this study was to investigate the mechanism responsible for the priming effect of extracellular nucleotides on reactive oxygen species (ROS) production induced in human neutrophils by two different chemoattractants: formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) and interleukin-8 (IL-8). Nucleotide priming on neutrophil ROS production was time and concentration-dependent. We founded that the maximal ROS production of ROS was reached after 1-minute o preincubation and with 10 □M of each nucleotide. In the presence of thapsigargin, an inhibitor of the sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPases, the effect of fMLP was not affected, but UTP-induced priming was abolished, suggesting that the release of calcium from thapsigargin-sensitive intracellular stores is essential for nucleotide-induced priming in human neutrophils.

Keywords: neutrophil, calcium, reactive oxygen species, thapsigargin.

Introducere

ATP, prezent abundent în celulele vii, este cantonat mai ales în mediul intracelular unde atinge în mod obişnuit concentraţii în limite milimolare joase [1]. Există dovezi certe ce arată că celulele endoteliale, plachetele activate, terminaţiile nervilor simpatici precum şi celulele lezate pot elibera cantităţi semnificative de ATP în mediul extracelular într-o gamă variată de condiţii patologice cum ar fi ateroscleroza, hipertensiunea, ischemia, inflamaţia ş.a. [1, 2]. S-a raportat ca UTP este eliberat din plachete, leucocite, celulele epiteliale ale căilor aeriene primare, astrocitele de şobolan şi câteva linii celulare [3,4]. S-a arătat că ATP determină o creştere a generării de anion superoxid (O_2^-) stimulată de N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP) [5,6] în

PMN. ATP prin el însuşi a fost incapabil să determine generarea de anion superoxid de către neutrofilele izolate [6].

Receptor funcţional ce mediază răspunsurile induse de nucleotide este receptorul $P2Y_2$, egal sensibil la ATP şi UTP [7]. În prezentul studiu am încercat o caracterizare farmacologică a efectului "priming" al nucleotidelor asupra producţiei ROS indusă de fMLP sau IL-8 şi rolul jucat de calciul citosolic liber în acest eveniment. În neutrofilele izolate, nucleotidele determină creşterea calciului citozolic liber prin eliberarea din depozitele intracelulare şi prin influx [8]. În neutrofilele depletizate de calciu producţia de ROS indusă de fMLP a fost inhibată semnificativ dar efectul de potenţare al nucleotidelor a fost prezent deşi nu la fel de robust.

Am arătat, pentru prima dată, că tapsigargin – un inhibitor larg utilizat al Ca2+ -ATPazei din reticulul endoplasmatic, este capabil să blocheze selectiv efectul potenţator al nucleotidelor asupra producţiei de ROS indusă de fMLP.

Materiale şi metode

Reactivi: Toate nucleotidele, SB203580, U0126, tapsigargin şi albumină serică bovină (BSA; fracţia V) au fost obţinute de la Sigma (St. Louis, MO), Dextran T500, Ficoll-Paque de la Amersham Biosciences (Piscataway, NJ) iar Fura-2 AM de la Molecular Probes (Eugene, OR) şi IL-8 de la Peprotech (Rocky Hill, NJ).

Izolarea neutrofilelor a fost realizată după cum s-a descris anterior [7,9].

Măsurarea concentraţiei Ca^{2+} citoplasmatic liber: a fost realizată după metoda descrisă [7,10].

Măsurarea producţiei de ROS: Peroxidaza ("horseradish peroxidase"), 1 U/ml şi isoluminol (5 µM) au fost adăugate la suspensiile de neutrofile (2×10^6 celule /ml) într-o cuveta de sticlă, cu amestecare continuă la 37 °C, într-un lumi-agregometru model 560-CA (Chronolog Corp., Havertown, PA). Pentru standardizare, analiza sensibilităţii sistemului peroxidază-isoluminol şi pentru normalizarea datelor a fost utilizat peroxidul de hidrogen. Vârful de luminiscenţă măsurat după adăugarea unei concentraţii finale de 200 µM de H_2O_2 la mediul conţinând isoluminol (5 µM) şi peroxidază (1 U/ml) a fost considerat egal cu 100 unităţi.

Rezultate

Nucleotidele potenţează producţia de ROS indusă de fMLP sau IL-8 în manieră timp şi doză dependentă. Am realizat o caracterizare farmacologică a efectului potenţator al ATP şi UTP extracelulare asupra producţiei de ROS determinată de fMLP şi IL-8. Când au fost adăugate singure la suspensiile de neutrofile, ATP şi UTP nu au determinat producţia măsurabilă de ROS. Ambele nucleotide au fost capabile de a amplifica producţia de ROS indusă de IL-8 (10 nM) şi fMLP (10 nM). Pentru a determina dacă efectul potenţator al nucleotidelor este dependent de timp, UTP (10 µM) a fost adăugat la suspensia de neutrofile la diferite intervale de timp înaintea adăugării fMLP (10nM) sau IL-8 (10nM). Efectul potenţator maxim a fost detectat când adăugarea UTP s-a efectuat cu un minut înaintea asocierii chemoatractantului (Fig. 1).

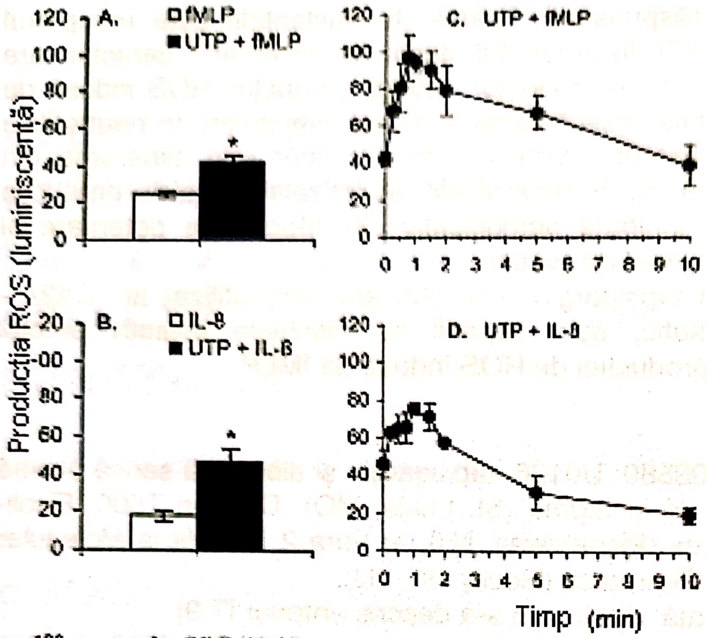


Fig.1. UTP potenţează producţia de ROS indusă de fMLP- sau IL-8 dependent de timp (* $p<0.05$).

Relaţia dintre concentraţia nucleotidului şi efectul “priming” a fost studiată prin administrarea de concentraţii diferite de nucleotid la un interval fix de timp (un minut) înainte de adăugarea chemoatractantului (Fig. 2). Efectul potenţator maximal al nucleotidelor a fost obţinut la 10μM.

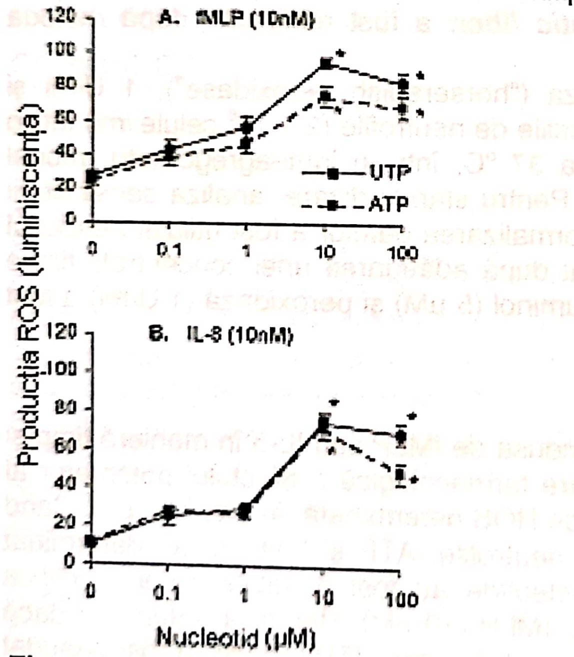


Fig 2. UTP potenţează producţia de ROS indusă de fMLP- sau IL-8 dependent de concentraţie (* $p<0.05$).

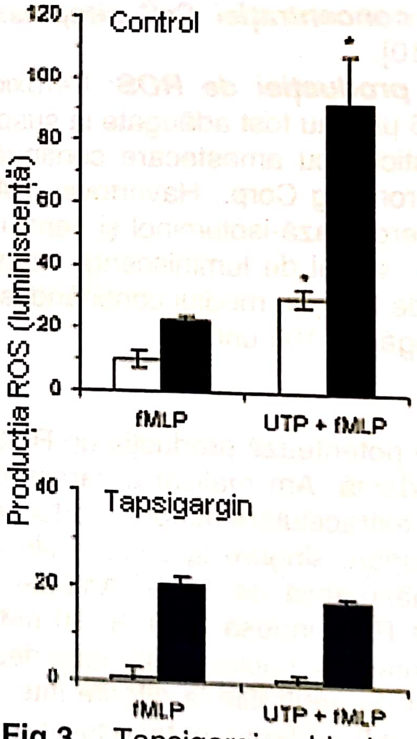


Fig.3. Tapsigargin blochează selectiv efectul de potenţare al UTP a producţiei de ROS induse de fMLP (* $p<0.05$)

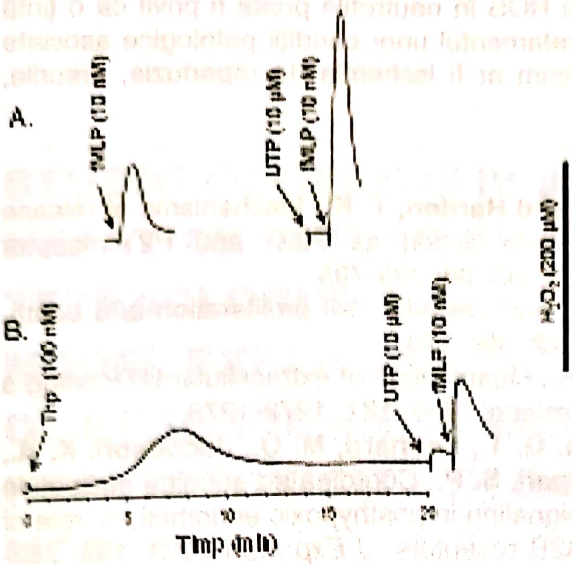


Fig.4. Efectul tapsigarginului asupra potenţării producţiei de ROS induse de fMLP.

Tapsigargin previne efectul potenţator al nucleotidelor asupra producţiei ROS. Când neutrofilele au fost plasate în mediu fără calciu şi producţia de ROS indusă de fMLP a fost măsurată imediat, am găsit că efectul potenţator al UTP era redus dar încă semnificativ. Când celulele au fost incubate cu tapsigargin (100 nM) timp de 20 minute în mediu conţinând 2 mM $CaCl_2$, producţia de ROS indusă de fMLP nu a fost afectată dar efectul potenţator al UTP a fost complet abolit (Fig. 3 şi 4).

Discuţii

În prezentul studiu am realizat o caracterizare farmacologică a efectului “priming” al nucleotidelor extracelulare asupra neutrofilelor umane izolate. Am determinat că ATP şi UTP pot realiza un efect potenţator imediat asupra producţiei de ROS dar efectul maximal apare după un minut de la expunerea la nucleotide. Acest fenomen poate avea relevanţă fiziologică atâta timp cât creşterea concentraţiilor nucleotidelor este de aşteptat să fie prezentă în capilarele din zonele de inflamaţie. Nucleotidele pot funcţiona ca un factor sensibilizant, conferind neutrofilelor capacitatea de a răspunde la concentraţii foarte joase de chemoatractanţi. Am determinat că efectul potenţator al ATP şi UTP este detectabil la concentraţii mai mici de 100 nM şi atinge maxim la 10 µM, ceea ce este concordant cu concentraţiile de ATP aşteptate a fi atinse în mediul extracelular la locurile de inflamaţie. În unele experimente, ATP şi UTP au fost utilizate în paralel şi au determinat efecte similare. Pentru alte experimente am ales să utilizăm UTP deoarece acesta pare să fie mai puţin degradat de ectonucleotidaze. În condiţiile noastre experimentale am observat că efectul potenţator al UTP tinde să fie mai accentuat comparativ cu efectul ATP (Fig.2), probabil datorită faptului că UTP este mai puţin afectat de degradarea enzimatică.

Am investigat rolul calciului în efectul de potenţare al nucleotidelor. În neutrofilele menţinute timp de 30 minute în mediu fără calciu (pentru depletizarea depozitelor intracelulare), producţia ROS activată de fMLP şi efectul de potenţare indus de UTP au fost în mare măsură inhibate. Tapsigargin, cel mai larg utilizat inhibitor al Ca^{2+}-ATPazei din reticulul sarco-endoplasmatic din celulele mamiferelor [11]. După tratamentul cu tapsigargin, neutrofilele menţinute în mediu fără calciu nu produc ROS după stimulare cu fMLP (în absenţa sau prezenţa UTP). În prezenţa concentraţiilor fiziologice de calciu în mediu extracelular, efectul mediat de fMLP a fost restabilit în timp ce nu a fost detectat nici un efect de potenţare al UTP. Datele noastre sugerează cu tărie că mobilizarea calciului din depozitele tapsigargin-sensibile este esenţială pentru efectul potenţator al UTP dar nu este necesar pentru producţia de ROS indusă de fMLP.

Concluzii

Concludem că eliberarea de calciu din depozitele tapsigargin sensibile dar nu şi din depozitele intracelulare Golgi, este esenţială pentru efectul “priming” al nucleotidelor.

Acest mecanism de control al producţiei de ROS în neutrofile poate fi privit ca o ţintă potenţială pentru droguri ce pot fi utile în tratamentul unor condiţii patologice asociate cu activarea excesivă a neutrofilelor [12] cum ar fi ischemia de reperfuzie, arsurile, artritele şi reacţiile alergice.

Bibliografie

1. **Lazarowski, E. R., Boucher, R. C. and Harden, T. K.,** Mechanisms of release of nucleotides and integration of their action as P2X- and P2Y-receptor activating molecules. *Mol Pharmacol* 2003. **64**: 785-795.
2. **Burnstock, G.,** Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002. **22**: 364-373.
3. **Lazarowski, E. R. and Harden, T. K.,** Quantitation of extracellular UTP using a sensitive enzymatic assay. *Br J Pharmacol* 1999. **127**: 1272-1278.
4. **Eltzschig, H. K., Ibla, J. C., Furuta, G. T., Leonard, M. O., Jacobson, K. A., Enjyoji, K., Robson, S. C. and Colgan, S. P.,** Coordinated adenine nucleotide phosphohydrolysis and nucleoside signaling in posthypoxic endothelium: role of ectonucleotidases and adenosine A2B receptors. *J Exp Med* 2003. **198**: 783-796
5. **Kuhns, D. B., Wright, D. G., Nath, J., Kaplan, S. S. and Basford, R. E.,** ATP induces transient elevations of $[Ca^{2+}]_i$ in human neutrophils and primes these cells for enhanced O_2^- generation. *Lab Invest* 1988. **58**: 448-453.
6. **Seifert, R., Wenzel, K., Eckstein, F. and Schultz, G.,** Purine and pyrimidine nucleotides potentiate activation of NADPH oxidase and degranulation by chemotactic peptides and induce aggregation of human neutrophils via G proteins. *Eur J Biochem* 1989. **181**: 277-285.
7. **Meshki, J., Tuluc, F., Bredetean, O., Ding, Z. and Kunapuli, S. P.,** Molecular mechanism of nucleotide-induced primary granule release in human neutrophils: role for the $P2Y_2$ receptor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004. **286**: C264-271.
8. **Walker, B. A., Hagenlocker, B. E., Douglas, V. K., Tarapchak, S. J. and Ward, P. A.,** Nucleotide responses of human neutrophils. *Lab Invest* 1991. **64**: 105-112.
9. **Tuluc, F., Meshki, J. and Kunapuli, S. P.,** Membrane lipid microdomains differentially regulate intracellular signaling events in human neutrophils. *Int Immunopharmacol* 2003. **3**: 1775-1790.
10. **O.Bredetean, Fl.Tuluc, Al.D.Ciochină, Gh.Iacob, J.Meshki, S.P.Kunapuli,** Caracteristici funcţionale ale receptorilor pentru nucleotide în neutrofilele umane. *Rev Med Chir* 2005, 109, 1: 191-199.
11. **Treiman, M., Caspersen, C. and Christensen, S. B.,** A tool coming of age: thapsigargin as an inhibitor of sarco-endoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPases. *Trends Pharmacol Sci* 1998. **19**: 131-135.
12. **Mathison, R. D., Befus, A. D., Davison, J. S. and Woodman, R. C.,** Modulation of neutrophil function by the tripeptide feG. *BMC Immunol* 2003. **4**: 3.

STUDIU COMPARATIV AL TOXICITĂŢII HEPATICE INDUSE CU ETANOL SAU TETRACLORURĂ DE CARBON LA ŞOBOLAN – MODEL EXPERIMENTAL - COMPARATIVE STUDY OF ETHANOL AND CARBON TETRACHLORIDE HEPATOTOXICITY IN RATS – EXPERIMENTAL MODEL

Corina Dima-Cozma [1], Doiniţa Rădulescu [2], Cătălina Lupuşoru [3], Cristina Ghiciuc [3], Carmen Cotrutz [4], C. Cotrutz [4], C. Ionescu[4], Gioconda Dobrescu [2], G.I. Pandele [1]

1 – Clinica a VI-a Medicală, 2 – Disciplina de Morfopatologie
3 – Disciplina de Farmacologie, 4 – Disciplina de Biologie Celulară, U.M.F „Gr.T. Popa” Iaşi

Rezumat

Ciroza hepatică, caracterizată prin fibroză şi formarea dezorganizată de noduli de regenerare, a fost obţinută în mai multe modele experimentale ce pot fi utilizate pentru urmărirea evoluţiei bolii sau a eficienţei unor substanţe terapeutice noi. Studiul de faţă îşi propune să analizeze comparativ evoluţia morfologică a hepatotoxicităţii induse cu tetraclorură de carbon (CCl_4) sau cu etanol, într-un model experimental realizat la şobolan. Material şi metodă. Studiul s-a realizat pe 40 de şobolani împărţiţi în 3 loturi: 14 au primit CCl_4, 12 etanol şi 12 ser fiziologic (lotul de control), iar leziunile au fost evaluate comparativ la 4, 8 şi 12 săptămâni prin microscopie optică şi electronică. În microscopie optică, probele au fost fixate în formol 4% şi colorate prin metoda hematoalaun-eozină şi van Gieson. Rezultate. Evoluţia leziunilor obţinute (steatoză, degenerescenţă hidropică, fibroză şi ciroză) a fost mai accelerată la animalele tratate cu CCl_4, fiind demonstrată şi în microscopie electronică. Ciroza s-a obţinut după o perioadă medie de 8 săptămâni pentru tetraclorură de carbon şi 12 săptămâni pentru etanol. În grupul de control nu s-au obţinut manifestări histopatologice. În concluzie, modelul experimental s-a dovedit funcţional şi utilizabil în aprecierea eficienţei unor substanţe farmaceutice antifibrotice.

Abstract.
Cirrhosis of the liver, characterised by fibrosis and regenerative nodule formation, has been already used in different experimental models, in order to find new rational therapies for chronic liver disease and its complications. The objective of this study was to assess the differences in morphological evolution of hepatotoxicity obtained with ethanol or carbon tetrachloride (CCl_4) in rats. Methods. Chronic liver injury was induced in 40 rats who received CCl_4 (N = 14), ethanol (N = 14) or saline solution (N = 12, control rats) and the morphology was evaluated at 4, 8 and 12 weeks by optically and electronically microscopic examination. For histological assessment, liver samples were fixed in 4% formalin and stained with hematoxylin and eosin. Results. The evolution of alterations (blood congestion, steatosis, fibrosis and cirrhosis) was more rapidly in tetrachloride hepatotoxicity. The lesions were also demonstrated in electronic microscopy. Cirrhosis was induced after a mean period of 8 weeks in tetrachloride group and 12 weeks in ethanol group. In the control group, all liver samples were histologically normal. In conclusion, the experimental model is efficient and could be used for evaluation of antifibrotic drugs.

Introducere

Ficatul deţine un rol central în metabolismul diferitelor substanţe farmaceutice sau nonfarmaceutice, fiind implicat în reacţiile de biotransformare centrate pe sistemul enzimatic al citocromului P-450 (1). Potenţialul hepatotoxic al unor substanţe a fost utilizat în crearea unor modele experimentale de ciroză hepatică la animalele de laborator, cele mai utilizate fiind tetraclorura de carbon sau etanolul. Administrarea unor doze ridicate de CCl_4 într-un timp scurt determină steatoză acută şi leziuni de necroză centrolobulară, iar administrarea cronică a unor doze mai mici este urmată de apariţia cirozei hepatice (2, 3).

Etanolul poate avea un efect toxic direct sau poate media acţiunea altor substanţe, în special a acetaminofenului, unul din mecanisme fiind perturbarea activităţii enzimatice a citocromului P-450 (1, 4).

Studiul de faţă şi-a propus crearea unui model experimental care să evalueze comparativ, din punct de vedere morfologic, potenţialul hepatotoxic şi cirogen al etanolului şi CCl_4.

Material şi metodă

În studiu au fost incluse 40 animale de experienţă (şobolani albi), împărţite în 3 loturi: lotul martor (12 şobolani) şi două loturi active, a câte 14 şobolani, la care s-a urmărit inducerea cirozei experimentale cu etanol şi, respectiv, tetraclorură de carbon (CCl_4). Au fost utilizaţi şobolani maturi cu vârsta între 6-18 luni, proveniţi de la un laborator autorizat de creştere şi comercializare a animalelor de experienţă, repartiţia pe sexe făcându-se uniform între cele 3 loturi. Experimentul s-a desfăşurat într-o cameră de laborator special destinată, aparţinând U.M.F. „Gr. T. Popa" Iaşi, şobolanii fiind menţinuţi în recipiente de sticlă cu aerisire, hrăniţi şi supravegheaţi zilnic şi cântăriţi săptămânal. Pentru întreţinere, şobolanilor li s-a administrat apă şi hrană zilnic (hrana a constat dintr-un amestec relativ constant de cereale măcinate).

Descrierea loturilor:

➢ Lotul I (martor): alcătuit din 12 şobolani albi, cu greutate între 100 – 135 grame, a primit ser fiziologic prin gavaj intragastric 0,5 ml/100 g corp, două doze pe săptămână;

➢ Lotul II (tratat cu etanol): alcătuit din 14 şobolani albi, cu greutate între 105 – 143 grame, a primit etanol, prin gavaj intragastric, în concentraţie crescândă 10 – 50 % în ser fiziologic, în doză de 1 ml/100 g, două doze pe săptămână;

- Lotul III (tratat cu tetraclorură de carbon): alcătuit din 14 şobolani albi, cu greutate între 103 – 154 grame, a primit tetraclorură de carbon prin gavaj intragastric în doză de 1ml/kg (0,1 ml/100 g corp); primele 4 săptămâni s-au administrat 2 doze/săptămână, apoi după prima sacrificare şi evaluare a leziunilor hepatice, datorită tendinței la necroză hepatică extensivă s-a scăzut ritmul de administrare la o doză pe săptămână până la sfârşitul experimentului.

Recoltarea probelor de sânge şi sacrificarea s-a efectuat după anestezie cu eter, iar evoluția modificărilor morfologice a fost urmărită la sfârşitul fiecărei luni de administrare, astfel:

- la sfârşitul săptămânii a 4-a au fost sacrificați 3 şobolani din lotul martor, 4 din lotul cu etanol 2 şobolani din lotul cu tetraclorură de carbon au decedat spontan şi 2 au fost sacrificați;
- la sfârşitul săptămânii a 8-a au fost sacrificați 3 şobolani din lotul martor şi câte 4 şobolani din loturile active;
- în săptămâna a 12-a au fost sacrificați ultimii şobolani: câte 6 din fiecare lot.

Fragmentele de ficat obținute după sacrificarea animalelor au fost fixate în formol 15 %, incluse în parafină şi colorate prin metoda hematoalaun-eozină şi van Gieson. Pentru microscopie electronică, probele au fost fixate în glutaraldehidă şi apoi cu OsO_4 tamponat.

Rezultate şi discuții

Fragmentele de ficat recoltate de la lotul martor nu au prezentat leziuni histopatologice semnificative. După primele 4 săptămâni, la lotul tratat cu CCl_4 s-au evidențiat leziuni de distrofie granulo-vacuolară a hepatocitelor, iar la cel tratat cu etanol au predominat leziunile de steatoză hepatică, în asociere cu discret infiltrat inflamator cronic în spațiile porto-biliare. După 8 săptămâni, în lotul tratat cu CCl_4 s-au înregistrat 2 decese spontane, examenul histopatologic evidențiind leziuni de necroză hepatică extensivă, asociată cu steatoză şi distrofie granulo-vacuolară, fibroză de gradul 2 şi 3. Aceste alterări severe au fost confirmate şi în microscopie electronică, hepatocitele având importante modificări mitocondriale, cu ştergerea cristelor şi vacuolizări matriceale (figura 1). Unele hepatocite sunt apoptotice, cu vacuolizări citoplasmatice, prin dezorganizarea reticulului endoplasmatic neted (figura 2). Această evoluție a determinat modificarea ritmului de administrare a CCl_4, la o singură doză pe săptămână până la finalizarea experimentului.

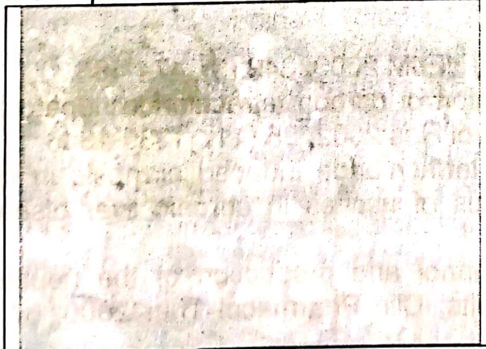


Figura 1: Lot CCl_4, secțiune hepatică, ME 1K2, hepatocite cu alterări mitocondriale

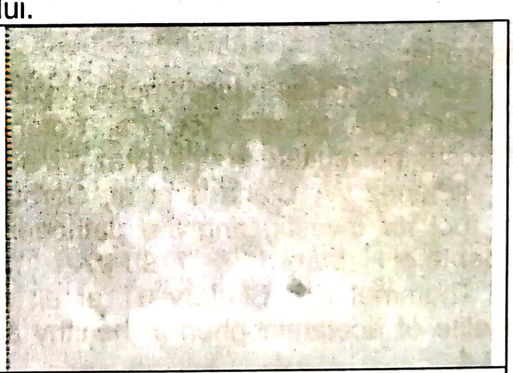


Figura 2: Lot CCl_4, secțiune hepatică, ME 800 X, hepatocite apoptotice

La 3 luni, toate cele 12 animale rămase în loturile active au prezentat leziuni de ciroză hepatică. La examenul macroscopic, ficatul era atrofic, de culoare galbenă, de consistență dură, nodular pe suprafața externă şi de secțiune. Microscopic este prezentă o fibroză extensivă şi noduli de regenerare. Hepatocitele din aria nodulilor au aspecte de regenerare (figura 3). În ciroza postalcoolică există numeroase zone de steatoză, microveziculară şi macroveziculară, cu aspect de „chisturi grăsoase" (figura 4). Electronomicroscopic, hepatocitele prezintă alterarea reticulului endoplasmatic neted şi fibroză perihepatocitară, celule Kupffer hipertrofiate.

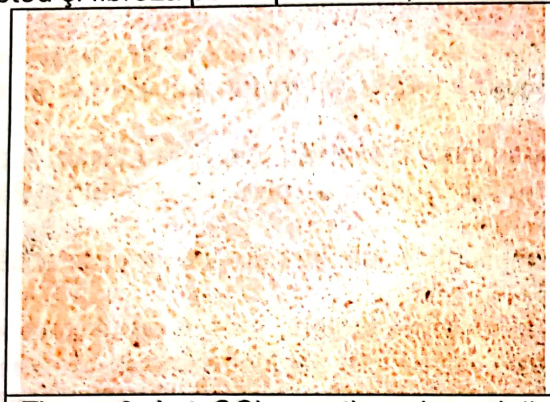


Figura 3: Lot CCl_4, secţiune hepatică, MO, col. HE X 10, ciroză hepatică şi infiltrat inflamator cronic

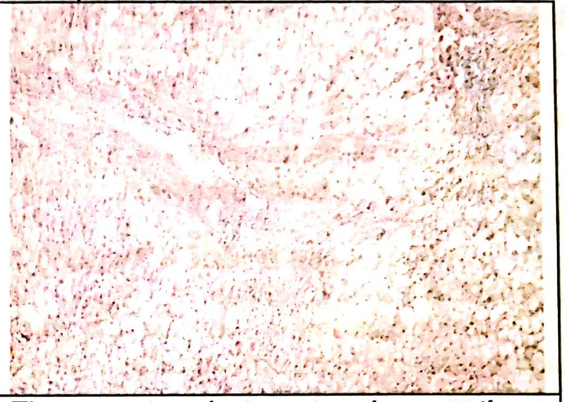


Figura 4: Lot etanol, secţiune hepatică, MO, col. HE X 10, ciroză hepatică şi steatoză

Leziunile determinate de administrarea CCl_4 au fost mai precoce decât cele post etanolice şi au avut drept consecinţă reajustarea ritmului de administrare. După săptămâna a 6-a, fibroza a putut fi observată în toate eşantioanele, similar altor studii din literatură (5). Necroza hepatică extensivă post tetraclorură este un indicator al peroxidării lipidice şi scăderii concentraţiei de glutation şi alfa-tocoferol (6,7) şi nu a fost observată în cazul administrarii de etanol.

În concluzie, atât etanolul cât şi tetraclorura de carbon sunt substanţe cu potenţial hepatotoxic important, dar în laborioasele etape de testare a medicamentelor, alegerea unui anumit model experimental poate fi esenţială pentru destinul viitoarei substanţe terapeutice. Diferenţele de metabolizare, interacţiunea cu citocromul P-450, hidrofilia sau lipofilia sunt caracteristici care trebuie testate înainte de începerea experimentului, odată cu doza şi alegerea timpului de expunere la drog.

Bibliografie:

1. Lee WM, Drug-induced hepatotoxicity, NEJM 2003, 349 (5), 474-485.
2. Zim MCA, Silveira TR et al, Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by pentosan polysulfate in rats, Braz J Med Biol Res 2002, 35 (11), 1339-1346.
3. Jimenez W, Claria J et al, Carbon tetrachloride induced cirrhosis in rats: a useful tool for investigating the pathogenesis of ascites in chronic liver disease, J Gastroenterol Hepatol 1992, 7, 90-97.
4. Thummel KE, Slattery JT et al, Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults, Clin Pharmacol Ther 2000, 67, 591-599.
5. Tsukamoto H, Matsuoka M et al, Experimental models of hepatic fibrosis: a review, Seminars in Liver Disease 1990, 10, 56-65.
6. ElSissi AED, Ernest DL et al, Vitamin A potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity: enhanced lipid perodixation without enhanced biotransformation, Toxicology and Applied Pharmacology 1993, 119, 289-294.
7. Losser MR, Payen D, Mechanisms of liver damage, Seminars in Liver Disease 1996, 16, 357-367.

IMPACTUL TERTENSIFULUI ASUPRA RITMULUI CIRCADIAN AL PRESIUNII ARTERIALE - TERTENSIF IMPACT ON CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE

Dana Baran[1], M.Turnea[2], Roxana Flavia Ciofea[3], Corina Dima-Cozma[4], D. Ţurcanu[4], G.I. Pandele[4]

[1]Disciplinele de Histologie şi Cronobiologie, [2]Teoria Sistemelor – Facultatea de Bioinginerie Medicală; [3]Disciplina de Explorări Funcţionale, [4]Clinica a VI-a Medicală – Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa”– Iaşi

Rezumat

Sistemul cardiovascular prezintă comportament bioritmic circadian (CD), atât în condiţii fiziologice, cât şi patologice. Această abordare preliminară a investigat priofilul circadian al presiunii arteriale (PA) sub tratament cu derivatul sulfonamidic Tertensif, diuretic indapamidic. Studiul a urmărit definirea ritmului CD individual al PA şi relaţia sa cu efectul Tertensifului, pentru o ulterioară cronooptimizare a terapiei antihiperttensive. PA s-a monitorizat la adulţi hipertensivi, timp de 48 de ore. Valorile înregistrate la fiecare 150 minute au fost prelucrate prin testele t-Student şi F-Snedecor, conform statisticii ritmometrice. S-au determinat cosinorul şi mesorul, intervalele de încredere pentru mesor, amplitudine şi acrofază. S-au trasat cronograma şi curba ecuaţiei estimative. 70% din bolnavi (dipper) au evidenţiat un curs bimodal al PA, cu o amplitudine crescută la ora 10.00 şi o acrofază la 17.30. Nivele mai scăzute s-au descris la ora 0.30, iar batifaza la 02.30. La ceilalţi 30% din bolnavi (non-dipper), batifaza nu s-a decelat. Administrarea Tertensifului (1,5mg/zi, la 08.30), medicament cu acţiune diuretică şi slab vasodilatatoare, nici nu a restabilit, nici nu a modificat semnificativ ritmul circadian al PA, comparativ cu grupul de control al subiecţilor normotensivi. Cunoaşterea particularităţilor cronobiologice poate contribui la îmbunătăţirea diagnosticului şi a terapiei, în vederea prevenirii şi reducerii complicaţiilor hiprtensiunii arteriale.

Abstract

The cardiovascular system is characterized by circadian (CD) biorhythms, under both physiological and pathological conditions. This preliminary approach focused on arterial blood pressure (AP) CD profile under therapy with the indapamidic diuretic Tertensif, a sulphonamidic derivative. The study aimed at defining individual AP CD rhythm and its relation with Tertensif effect in order to further chronooptimize antihypertensive therapy. AP was monitored in adult hypertensive individuals, for 48 hours. Values

recorded every 150 minutes were processed by Student-t test and Snedecor F-test, according to rhythmometric statistics. Cosinor and mesor were calculated and confidence intervals were determined for mesor, amplitude and acrophase. The chronogram and the estimative equation curve were plotted. In 70% of patients (dippers) AP displayed a bimodal CD evolution with a higher amplitude at 10.00 and an acrophase at 17.30. Lower levels occurred at 00.30 and bathyphase at 02.30. In the other 30% non-dipping patients, bathyphase was absent Tertensif administration (1,5mg/daily, at 08.30), a drug with both diuretic and slight vasodilator activity, neither restored, nor disturbed AP CD rhythm, when compared to AP oscillations in the normotensive control group. Knowing chronobiological peculiarities may contribute to diagnosis improvement and better therapeutical choices meant to prevent and reduce arterial hypertension complications.

STRATEGII TERAPEUTICE DEPENDENTE / INDEPENDENTE DE LEPTINĂ ÎN OBEZITATEA VISCERALĂ

Manuela Ciocoiu[1], Magda Bădescu[1], Mihaela Chicu[1], Dana Tutunaru[2]

[1] Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
[2] Centrul de Diagnostic şi Tratament Galaţi

Abstract:

Because of the necessity for chronic therapy in the treatment of obesity, a past history of unsuspected toxicity associated with long-term use of some antiobesity drugs, it is clear that approval of future therapies will demand very high safety standards. New insights into the dynamics of regulated energy balance, provided mostly by rodent models of obesity, have numerous implications for the management of human obesity. Given these recent advances and the potential for the discovery of additional genes and/or regulatory pathways involved in energy balance, the development of new pharmacological approaches to the treatment of the obese patient seems inevitable.

Obezitatea reprezintă ruperea echilibrului dintre aportul şi consumul de calorii, dereglarea balanţei energetice, cu acumulare de ţesut adipos în exces. La aceasta se adaugă o reglare neuro-umorală defectuoasă. Mecanismul central de reglare a ecuaţiei: ingestie - depozite - pierderi energetice, are la bază echilibrul dintre neuropeptidul Y (NPY) şi leptină. NPY este principalul stimulator al prizei alimentare, secreţiei de insulină şi stocării de grăsimi, iar concentraţia sa este reglată de leptină. Leptina este un polipeptid hormon-like codificat de gena ob şi secretat predominant de adipocite, făcând parte din familia adipocitokinelor, dar şi de epiteliul gastric şi trofoblastul placentar. Receptorii pe care acţionează leptina se prezintă în 5 izoforme şi sunt larg răspândiţi în organism (9): receptorul lung (OBRb) se află în hipotalamus, având rol în reglarea aportului alimentar şi pe trombocite, unde influenţează agregarea plachetară; receptorul scurt (3 izoforme: OBRa, OBRc, OBRd) este răspândit pe diverse celule, cum ar fi celulele inflamatorii sau la nivelul barierei hemato-encefalice; receptorul solubil (OBRe) leagă o parte din leptina circulantă inhibând-o, reglând astfel nivelul seric al leptinei active.

Efectul "lipo-atrofic" al leptinei se datorează intensificării expresiei enzimelor implicate în oxidarea acizilor graşi liberi (AGL): carnitin, palmitoil-transferaza, acetil-CoA-oxidaza şi diminuării expresiei enzimei ce catalizează esterificarea AGL în trigliceride-TG-

(glicerol-3-fosfat acil-transferaza). Leptina joacă un rol "anti-obezitate" şi "anti-diabetic" opunându-se lipotoxicităţii, dar şi prin inhibarea secreţiei de insulină (4).
Comunicarea dintre adipocite şi centrul saţietăţii din hipotalamus este mediată de leptină. Atunci când ţesutul adipos este bine reprezentat se stimulează secreţia de leptină, care trece prin bariera hemato-encefalică, ajunge în circulaţia cerebrală unde se leagă de receptori specifici din hipotalamus (probabil pe nucleul arcuat). Acest fenomen are multiple efecte: - inhibă producţia de NPY, puternic stimulator al apetitului; - stimulează secreţia de GLP_1 (glucagon-like peptide1) care inhibă apetitul; - inhibă secreţia de AGRP (agouti-related protein) stimulator al apetitului. Pe calea axului hipotalamo- hipofizo- corticosuprarenalian şi hipotalamo–hipofizo-tiroidian determină reducerea adipozităţii viscerale. În plus, semnalele hipotalamice mediate de receptorul pentru leptină cresc eliberarea de norepinefrină în terminaţiile nervoase simpatice ale ţesutului adipos care acţionează pe receptorii β3 adrenergici de pe adipocite, determinând hidroliza acizilor graşi şi eliberarea energiei din depozite. Leptina determină şi creşterea expresiei de UCP_1 (uncoupling protein 1), proteina din membrana internă a mitocondriei care decuplează sinteza de ATP de influxul de protoni, determinând eliberarea energiei sub formă de căldură. .

Obezitatea poate fi cauzată atât de deficitul de leptină funcţională (mutaţii pe gena ob), cât şi de rezistenţa la leptină, care este determinată de diminuarea până la abolire a transportului leptinei prin bariera hemato-encefalică (posibil deficit al receptorului leptinei responsabil de acest transport), de mutaţii pe gena db (a receptorilor leptinei) sau de suprasecreţia de sOBR (receptorul solubil). La acestea se adaugă o reglare neuro-umorală defectuoasă, dieta bogată în calorii, sedentarism etc.
Odată cu îmbătrânirea se constată apariţia obezităţii abdominale şi a rezistenţei la insulină (determinând diabetul de tip II) explicate prin diminuarea capacităţii leptinei de a suprima expresia propriei gene (deci hiperleptinemiei) şi inducţia paradoxală de SOCS-3 (Supressor of Cytokine Signaling 3) care determină rezistenţa la leptină. Deoarece leptina are rol în toleranţa la insulină (prin scăderea secreţiei de insulină şi sensibilizarea la acţiunea ei) şi în distribuţia adipozităţii, apariţia rezistenţei la leptină explică obezitatea viscerală şi insulino-rezistenţa. Putem afirma că adipozitatea viscerală este mai curând marker al acţiunii insulinei decât să aibă rol cauzator în patogenia insulino-rezistenţei şi consecinţelor ei metabolice.
Mecanismele posibile responsabile de modularea acţiunii insulinei de către grăsimea viscerală includ: creşterea eliberării portale de acizi graşi liberi şi modularea expresiei secreţiei de adipocitokine (rezistina, leptina, adiponectina, TNF_α). În sprijinul acestor ipoteze vin următoarele observaţii: - s-a demonstrat (pe rozătoare) că în adipozitatea viscerală există o cantitate mai mare de ARNm pentru rezistină decât în cele subcutanate; - obezitatea asociază nivele scăzute de adiponectină şi crescute de rezistină; - diabetul zaharat insulino-rezistent asociază nivele scăzute de adiponectină; - o dietă bogată în grăsimi scade nivelul adiponectinei, iar restricţia calorică îl măreşte; - îndepărtarea chirurgicală (la rozătoare) a adipozităţii viscerale duce la îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină şi toleranţei la glucoză, dar rezistenţa la leptină determină regenerarea rapidă a adipozităţii.
Aceste date evidenţiază faptul că adipozitatea viscerală este rezistentă la efectele antilipolitice ale insulinei, iar pe de altă parte că adiponectina joacă un rol fiziologic în menţinerea homeostaziei glucidice, sensibilităţii la insulină şi echilibrului rezervelor adipoase._Experimente pe rozătoare au demonstrat apariţia unui răspuns la tratamentul cu leptină mult mai bun şi mai rapid la şoarecii cu ţesut adipos alb, dar cu deficit de leptină (ob/ob) decât la cei fără adipozitate. Acest lucru dovedeşte existenţa şi a unei acţiuni directe a leptinei asupra ţesuturilor periferice, (pe lângă cele mediate de hipotalamus), în care sunt implicate şi alte adipocitokine (adiponectina, rezistina).

Strategiile terapeutice în obezitate pot fi dependente sau independente de leptină. Astfel, în deficitul de leptină se administrează doze fiziologice de leptină. În rezistenţa incompletă la leptină se dau doze farmacologice de leptină, iar în rezistenţa totală la leptină se folosesc medicamente care să acţioneze prin căi independente de semnalizarea prin leptină.

Terapia cu leptină în doze de 0,06 mg/kg corp, care menţine un nivel seric al leptinei cuprins între 20-100 ng/ml, trebuie să ţină cont de efectul protrombotic al leptinei şi de proprietăţile ei proinflamatorii (3) care pot duce la accelerarea dezvoltării diabetului autoimun (tip I). Dezvoltarea spontană a diabetului autoimun este asociată cu infiltrat limfomonocitar în insulele β pancreatice şi eliberarea locală de citokine: TNFα, IFNγ, $IL_1β$. Leptina afectează cinetica expresiei IFNγ înclinând echilibrul dintre răspunsul Th1 şi Th2 spre Th1, ducând la accelerarea dezvoltării timpurii a acestui tip de diabet (7). S-a demonstrat existenţa receptorului leptinei (forma lungă -OBRb) şi pe plachetele sanguine prin intermediul cărora leptina potenţează răspunsul plachetelor la agonişti ca ADP şi trombina, favorizând formarea de trombi.

O alternativă terapeutică în obezitate este terapia centrală cu gena leptinei care are următoarele efecte: suprimarea creşterii în greutate; scăderea marcată a adipozităţii viscerale; creşterea cheltuielilor energetice prin creşterea termogenezei la nivelul ţesutului adipos; scăderea aportului alimentar; scăderea concentraţiilor serice de insulină şi acizi graşi liberi (10) (Fig.1). Obezitatea este factor de risc cardiovascular fiind caracterizată de stare protrombotică (datorită hiperleptinemiei) şi activitate fibrinolitică scăzută, ilustrată de nivelul crescut de PAI_1 activ (Inhibitorul Activatorului Plasminogenului) şi scăzut al t-PA (activatorul tisular al plasminogenului). S-a demonstrat că nivele crescute de PAI_1 sunt corelate cu o creştere a adipozităţii viscerale la şoarecii db/db, sugerându-se că ţesutul adipos visceral ar constitui "legătura" dintre creşterea nivelului PAI_1 şi sindromul insulino-rezistent (5).

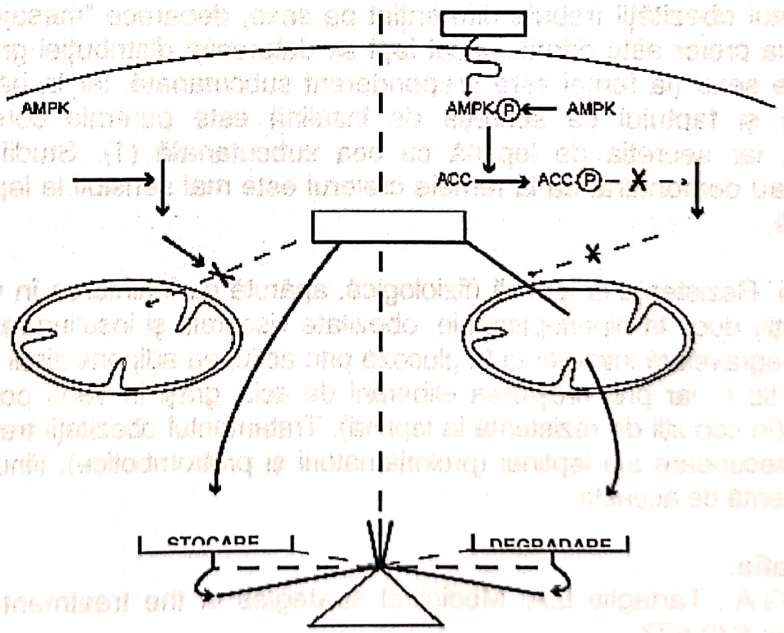


Fig. 1. Modul de acţiune al leptinei asupra metabolismului lipidic

Strategiile terapeutice independente de leptină presupun utilizarea unui peptid sintetic (OB3) care reproduce o porţiune din secvenţa de aminoacizi a leptinei şi care, administrat la şobolani db/db şi ob/ob, determină scăderea glicemiei. Aceste rezultate reflectă o posibilă utilizare a peptidului OB3 în controlul obezităţii şi a diabetului atât la leptino-deficienţi, cât şi la leptino-rezistenţi. Studii recente arată că nivele sanguine crescute de insulină şi glucoză duc la creşterea producţiei centrale de malonil-CoA, care ar fi implicată în apariţia unui răspuns hipofagic independent de leptină (6). Această ipoteză este susţinută de următoarele observaţii: - injectarea la rozătoare în ventriculii cerebrali de inhibitori ai sintetazei de acizi graşi (FAS) (enzima răspunzătoare de transformarea malonil-CoA în acizi graşi) duce la inhibarea aportului alimentar (datorită acumulării de malonil-CoA); - injectări cu TOFA (inhibă enzima răspunzătoare de sinteza malonil-CoA) duce la atenuarea efectului anorectic al inhibiţiei FAS; - s-a demonstrat existenţa în hipotalamus a unor neuroni care exprimă GLUT4 (transportor al glucozei dependent de insulină); - s-a efectuat infuzia de glucoză pe artera carotidă la un lot de şobolani ceea ce a dus la o scădere marcată a aportului alimentar, mai importantă decât în infuzia sistemică, datorită şuntării tractului digestiv şi controlului aportului alimentar.

O altă metodă de tratament a obezităţii şi diabetului tip II independentă de leptină ar putea fi inhibarea efectelor NPY prin acţiunea directă asupra receptorului acestuia, respectiv a izoformelor Y_1, Y_2, Y_5 (8); se cunoaşte faptul că Y_1 - are rol major în hrănirea indusă de NPY; Y_2 – mediază parţial fenotipul diabetului tip II la şoarecii cu deficit de leptină (ob/ob) probabil prin alterarea secreţiei de POMC în nucleul arcuat şi/sau efecte asupra axei hipotalamo-hipofizo-adrenale; Y_5 – are rol adjuvant în hiperfagie.

O posibilă strategie terapeutică independentă de leptină s-ar putea baza pe modularea secreţiei de ghrelină (engl.-ghrelin). Ghrelina este un hormon produs de glandele oxintice ale stomacului şi intestinului şi eliberat în circulaţia periferică. Nivelul seric al acestui hormon este invers proporţional cu procentul de grăsime şi creşte în perioadele de post. Ghrelina stimulează apetitul şi localizarea viscerală a adipozităţii prin antagonizarea acţiunilor leptinei la nivelul activării receptorului Y_1 al NPY de către aceasta (2).

Tratamentul obezităţii trebuie diferenţiat pe sexe, deoarece "mesajul" ţesutului adipos transmis la creier este diferit. Acest fapt se datorează distribuţiei grăsimii în organism, diferită pe sexe (la femei este preponderent subcutanată, iar la bărbaţi preponderent viscerală) şi faptului că secreţia de insulină este puternic corelată cu grăsimea viscerală, iar secreţia de leptină cu cea subcutanată (1). Studii experimentale pe şobolani au demonstrat că la femele creierul este mai sensibil la leptină, iar la masculi la insulină.

Concluzii: Rezistenţa la leptină (fiziologică, apărută cu înaintarea în vârstă şi patologică, prin mutaţii) duce la hiperleptinemie, obezitate viscerală şi insulino-rezistenţă. Obezitatea viscerală agravează intoleranţa la glucoză prin acţiunea adiponectinei şi rezistinei, ducând la diabet tip II, iar prin creşterea eliberării de acizi graşi în vena portă duce la hepato-steatoză (în condiţii de rezistenţă la leptină). Tratamentul obezităţii trebuie să ţină cont de efectele secundare ale leptinei (proinflamatorii şi protrombotice), fiind de preferat o cale independentă de aceasta.

Bibliografie:

1. Bray G.A., Tartaglia L.A: Medicinal strategies in the treatment of obesity. Nature 2000; 404: 672-677.
2. Campfield L.A., Smith F.J., Burn P.: Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. Science 1998; 280: 1383-1387.
3. Considine R.V.: Serum immunoreactive- leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1998; 334: 292-295.
4. Friedman J.M., Halaas J.L.: Leptin and regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763-770.

5. Juhan Vague L., Alessi M.C., Morange P.E.: Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. Ann Med 2000; 32: 78-84.
6. Loftus T.M., Jaworsky D.E., Frehywot G.L.: Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. Science 2000; 288: 2379-2384.
7. Lord G.M., Mathrese G., Howard J.K.: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation induced immunosuppresion. Nature 1998; 394: 897-901.
8. Mertens I.L., VanGaal L.F.: Promising new approaches to the management of obesity. Endocrine Rev 2001; 20: 865-875.
9. Tartaglia L.A.: The leptin receptor. J Biol Chem 1997; 272: 6093-6096.
10. Walder K., deSilva A.: Leptin and the treatment of obesity. Drug Dev Res 2000; 51:66-79.

TERAPIA HEPATITEI CRONICE VIRALE B ÎNTRE LAMIVUDINĂ ŞI INTERFERON

Dana Tutunaru[1], Magda Bădescu[2]

[1]Disciplina de Biochimie –Facultatea de Medicină, Universitatea „Dunărea de Jos" Galaţi,
[2]Disciplina Fiziopatologie, U.M.F. „Gr.T.Popa" Iaşi

Abstract:
Chronic infection with HBV is a worldwide health problem and is associated with high morbidity and mortality. The goal of the treatment is long term supression of viral replication and slowing the progression of the liver failure. The national consensus states that chronic HBV hepatitis should be treated with Interferon alpha (IFN) or Lamivudine. The aim of our study was to asses the incidence and the severity of HBV infection in patients followed-up in the CNAS – Galaţi Department. Our first group consisted of 67 patients diagnosed between march 2003 – december 2005, with HBV infection and chronic citolisis. The patients were treated with Lamivudine 100 mg/day for 2 years. The second group consisted of 139 patients with HBV (163 with IFN treatment and 30 with Peg IFN treatment). IFN alpha was administrated in doses of 9-10 MU/w for 6 month. The patients receiving IFN should be closely followed up due to the secondary effects of the treatment. The future of the chronic HBV is bright with the new antivirals arriving in the next few years.

Keywords: chronic hepatitis, Hbv, IFN alpha, Lamivudine.

În tratamentul hepatitelor cronice virale B (HBV) scopurile terapiei sunt: de a opri evoluţia spre ciroză sau/şi cancer hepato-celular precum şi de a reduce morbiditatea şi mortalitatea legate de boală. Deoarece, în practică, scopul terapiei trebuie exprimat printr-un parametru uşor măsurabil, s-a propus seroconversia în sistemul HBe (care poate fi fezabil doar în cazul virusului sălbatic) sau scăderea ADN-ului viral la nivele nedetectabile. Stabilirea indicaţiei pentru tratament antiviral în hepatita virala B trebuie să considere valoarea iniţială a ADN-ului viral. Nivelul viremiei de la care pacientul prezintă risc de boală evolutivă nu este demonstrat în mod cert. Se consideră, în mod empiric, că o valoare mai mare de 10^5 ar fi asociată cu un risc mare de progresie a bolii şi ar constitui indicaţie de tratament. Pacienţii cu infecţie virală cu virus B Ag HBe negativ au tendinţa de a avea o valoare mai mică a viremiei şi totuşi să prezinte boala progresivă. Se estimează că în lume există în momentul de faţă circa 400 milioane de purtători de HBV (3), dintre aceştia 350 milioane prezentând hepatopatie cronică (1). De asemenea se estimează că anual mor în lume aproximativ 1 milion de persoane datorită unei afecţiuni hepatice determinate de infecţia cu HBV(3).

Există doua tipuri de hepatită cronică B în funcţie de statusul Ag/Ac anti HBe:
- hepatita cronică AgHBe+;
- hepatita cronică Ag HBe-, Ac anti HBe+.

Evoluţia naturală a infecţiei cronice HBV şi răspunsul la tratament diferă în funcţie de prezenţa sau absenţa Ag HBe. În România există în prezent 2 alternative terapeutice pentru infecţia HBV: IFN si Lamivudina.

Tratamentul cu interferon

În hepatita cronică HBV Ag HBe+ tratamentul cu IFN nu se recomandă în formele uşoare datorită eficacităţii reduse. Aceşti pacienţi vor fi monitorizaţi şi trataţi dacă boala hepatică progresează. Formele moderate şi severe de hepatită beneficiază de tratament dacă există replicare virală (HBV DNA>10 copii/ml) şi transaminaze persistent crescute timp de 3-6 luni (6).

Am luat în studiu un număr de 193 de pacienţi cu HBV, aflaţi în evidenţa Casei Judeţene de Asigurări de Sănătate din Galaţi, în perioada martie 2003-decembrie 2005. Dintre aceştia, 163 au fost trataţi cu IFN şi 30 cu Peg IFN (122 de femei şi 71 bărbaţi). Criteriile de selecţie a pacienţilor cu hepatită cronică HBV, în vederea tratamentului cu IFN, conform legislaţiei în vigoare în ţara noastră au fost: ALT=2xVN; Ag HBs pozitiv, Ag HBe pozitiv/Ac anti HBe pozitiv, încărcătura virală pozitivă (ADN HBV peste 100.000 copii/ml); leziuni histologice de hepatită cronică cu indice necroinflamator $\geq$ 6 (scor Knodell) şi vârsta până la 65 ani. Schema terapeutică folosită pentru formele Ag HBe pozitiv a fost de 9-10 MU de 3 ori pe săptămână, timp de 6 luni. Pacienţii au fost monitorizaţi clinic şi biologic (hemoleucogramă, transaminaze, bilirubină) lunar pentru depistarea reacţiilor adverse ale terapiei. Răspunsul la terapie a fost favorabil în proporţie de 43%, atât din punct de vedere biochimic (normalizarea transaminazelor) cât şi virusologic definit ca scăderea DNA HBV sub 10^5 copii/ml. Din lotul tratat cu IFN, un număr de 20 pacienţi au fost nonresponderi (14 femei : de 31-40 ani -1; de 41-50 ani -3; de 51-60 ani -3; şi de 61-65 ani -7 şi 6 bărbaţi : de 31-40 ani 1; de 5-60 ani 2 şi de 61- 64 ani 3). Patru pacienţi au intrerupt tratamentul :
- o femeie de 42 ani, după 4 luni de Pegasys,
- o femeie de 58 ani, după 4 luni de Pegasys, datorită unei trombocitopenii severe,
- o femeie de 71 ani, după 7 luni de IFN, din cauza varicelor şi
- un bărbat de 63 ani, după 8 luni de Pegasys, pacientul fiind necompliant.

Metaanalizele din literatură au arătat că, în cazul pacienţilor Ag HBe pozitivi cu ALT crescut, poate fi obţinut un răspuns pozitiv la 25-40% dintre pacienţii trataţi 12 luni cu IFN (4, 10). Seroconversia în sistem HBs sub tratament cu IFN apare la 5-10% dintre pacienţi în primul an de la începerea tratamentului (2). Dozele de IFN administrate precum şi durata tratamentului influenţează răspunsul virusologic. Astfel administrarea dozelor de 9-10 MU/săpt. (doză administrată şi în studiul nostru) cresc rata de răspuns comparativ cu doze de 5 sau 6 MU/sapt. Tratamentul pe o durată de 4-6 luni este superior ca rezultate tratamentului de 3 luni (10).

Tratamentul cu Lamivudină

Lamivudina este un analog nuleozidic cu administrare orală, zilnică. Studiul nostru cuprinde 67 pacienţi (36 bărbaţi şi 31 femei) trataţi cu Lamivudină (100 mg zilnic pentru o durată de 2 ani). Conform legislaţiei în vigoare criteriile de selecţie a pacienţilor pentru tratamentul cu lamivudina au fost:
- hepatită cronică cu Ag HBs pozitiv şi Ag HBe pozitiv/Ac anti HBe pozitivi;
- Ac anti HDV negativi;
- încărcătură virală pozitivă (DNA HBV peste 100.000copii/ml);
- pacienţi cu recădere după tratamentul cu IFN;
- pacienţi care nu au răspuns la tratamentul cu IFN;

Normalizarea transaminazelor a fost asociată cu răspuns virusologic şi a fost găsită la 40% din cazuri. Non responderi au fost 6 cazuri : 4 femei şi 2 bărbaţi. La fel ca şi în cazul tratamentului cu IFN, transaminazele normale şi un nivel crescut al viremiei reprezintă factori de predicţie negativi pentru răspunsul favorabil la tratamentul cu Lamivudină (9). În literatură, rezistenţa la Lamivudină a fost citată ca fiind de 15-30% după un an de terapie, şi 60% dupa 4 ani de terapie (7, 8).

Deşi lipsit practic de reacţii adverse, tratamentul cu Lamivudină determină selecţia de mutanţi rezistenţi la tratament, mutanţi YMDD, cu implicaţii terapeutice deosebite (5). Printre factorii predictivi pentru inducerea rezistenţei sunt citaţi: obezitatea; scor mare de activitate histologică la începerea tratamentului şi nivelul crescut al transaminazelor.

Concluzii

Riscul de evoluţie spre ciroza hepatică şi hepatocarcinom scade la pacienţii la care s-a realizat seroconversia în sistemul HBe sub tratament cu IFN. Literatura nu menţionează selecţia de mutanţi rezistenţi sub tratament cu IFN. Reacţiile adverse şi toleranţa scăzută la acest preparat limitează durata administrării. De aceea pentru pacienţii care nu răspund la tratamentul cu IFN, precum şi la cei cu recădere dupa tratament sunt necesare alte scheme terapeutice. Ratele de răspuns la tratamentul cu IFN şi la cel cu Lamivudină sunt apropiate; IFN presupune administrare parenterală, iar tratamentul este însoţit de multiple reacţii adverse, în timp ce Lamivudina, cu administrare comodă, orală, şi practic lipsită de reacţii adverse, este însoţită de selecţia de mutanţi YMDD.

Perspecte de viitor

Vaccinarea profilactică poate fi capabila să controleze şi să elimine infecţia cu VHB în viitorul îndepărtat. Vaccinarea universala impotriva VHB necesită eforturi concentrate şi cooperarea între autorităţile publice de sănătate şi companiile farmaceutice din ţara noastră. Avansarea continuă în înţelegerea biologiei VHB, în producerea de medicamente, în monitorizarea evoluţiei bolii şi în dezvoltarea vaccinurilor ar putea să ducă la stoparea răspândirii VHB.

Bibliografie

1. Alter MJ, Epidemiology of hepatitis B in Europe and Worldwide. *J.Hepatol* 2003; 39: S64-S69.

2. Bartolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, et al. Long term effect of alfa IFN in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46: 715.

3. Cojeevaram HS, Lok A. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: S90-S103.

4. Craxi A, Bona DD, Camma C, IFN alfa for HbeAg pozitive chronic hepatitis B: Proceedings of EASL *International Consensus Conference on Hepatitis B*, 2002.

5. Dănilă M, Şirli R, Popescu A, Sporea I. Tratamentul actual al hepatitei cronice virusale HBV Ag HBe pozitivă în *Revista pentru educaţie medicală continuă – gastroenterologie*, Vol 3, Nr.1, 2004.

6. EASL International Consensuns Conference on Hepatitis B. September 2002. *J Hepatol* 2003; 39: S3-S25.

7. Heathcote J. Rezults of Lamivudine therapy for HBe antigen pozitive hepatitis. *J.Hepatol.* 2003; 39: S106-S110.

8. Jonas MM et al. Clinical Trial of lamivudine in children with cronic hepatitis B. *N Engl.J.Med.* 2002; 346: 1706-1713.

9. Perrilo RP, Lai CL et al. Predictors of HbeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186.

ALEGEREA ANTIBIOTICULUI DE PRIMA INTENTIE IN TERAPIA INFECTIILOR DE TRACT RESPIRATOR IN PRACTICA MEDICULUI DE FAMILIE - THE PROCESS OF SELECTION OF THE FIRST-LINE ANTIBOTIC REGIMEN OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN THE FAMILY MEDICINE

Ana-Maria Slănină, Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Liliana Barbacariu, Otilia Novac, Mihaela Manole

Catedra de Medicina Familiei
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi

Scop: Obiectivul analizei noastre a fost de a demonstra utilitatea studiilor de rezistenţă bacteriană în algoritmul de alegere a antibioticului de primă intenţie în terapia infecţiilor de tract respirator (ITR) comunitare.
Material şi metodă: Pentru a evalua utilitatea recomandărilor privind terapia antibiotică de primă intenţie a fost analizat un lot format din 216 pacienţi din mediul urban (B 65%, F35%), predominant adolescenţi (16-20 ani 55,26%, 21-25 ani 28%) care s-au adresat unui cabinet MF şi au primit tratament antibiotic pentru ITR bacteriene comunitare. Alegerea antibioticului s-a făcut luând în calcul etiologia probabilă, datele privind rezistenţa bacteriană, gradul de severitate, precum şi recomandările ghidurilor terapeutice interne şi internaţionale. A fost urmărită evoluţia afecţiunii şi rata de rezoluţie clinică.
Rezultate: Patologia întâlnită a fost reprezentată de: pneumonie bacteriană (8,77%), pneumonie interstiţială (13,15%), bronşită (23,67%), faringo-amigdalită (46,4%), alte ITR superior (10,52%). Antibioticele frecvent utilizate au fost: amoxicinină-clavulanat, claritromicină, amoxicilină, cefalosporine gen.II, penicilină. Rezoluţia clinică obţinută a fost de 90%, în 10% din cazuri fiind necesară schimbarea antibioticului sau prezentand recidiva.
Concluzii: 1. Etiologia probabilă, situaţia rezistenţei bacteriene în teritoriu, severitatea cazului şi de farmacocinetica antibioticului trebuie să determine alegerea antibioticului de primă intenţie în tratamentul ITR bacteriene. 2. Întocmirea unor „hărţi” locale de rezistenţă revizuite periodic şi monitorizarea fenomenului sunt prioritare. 3. Pentru utilizarea judicioasă a antibioticelor se impune utilizarea ghidurilor terapeutice ce orientează practicianul în activitatea curentă de ambulator.

Aim of the study: The purpose of our analysis was to demonstrate the utility of the bacterial resistance studies in choosing the first-line antibiotic treatment of the community-acquired respiratory tract infections (RTIs).

Material and methods: To evaluate the utility of the guidelines of antimicrobial therapy we analysed a group of 216 patients from urban setting (B 65%, F35%), mostly teenagers (16-20 years of age 55,26%, 21-25 yrs. 28%) that addressed to a Family Medicine Practice and received antibiotic treatment for community acquired bacterial RTIs. The antibiotic was selected taking into account the most likely ethiology, data regarding bacterial resistance, the degree of severity as well as the recommendations of the guidelines. We monitored the clinical evolution and the degree of clinical resolution.

Rezults: The commonly encountered pathology was represented by: bacterial pneumonia (8,77%), atypical pneumonia (13,15%), bronchitis (23,67%), tonsillitis (46,4%), other upper RTIs (10,52%). We used widely: amoxicilline-clavulanate, clarithromycine, amoxicilline, IInd generation cephalosporins and penicilline. Clinical resolution was of 90%, 10% cases necessitating a change of the antibiotic regimen, or a recurrence of infection appearing shortly after the antibiotic cure.

Conclusions: 1. The first-line antibiotic treatment must be chosen accordingly to the probable ethiology, to the local resistance pattern, the case severity and the farmacokinetics of antibiotic. 2. The monitoring of the phenomenon and the drawing of resistance local „charts" is strongly recommended. 3. The therapeutic guidelines have great value for the practitioner, determining proper antibiotic usage

INFLUENTA STATUSULUI VITAMINELOR DIN GRUPUL B ASUPRA HOMOCISTEINEI PLASMATICE

L. Hurjui[1], I. Hurjui[2], F.G. Frunza[3], G. Titu[1], V. Colev-Luca[4]

[1] Disciplina de Fiziologie, Facultatea de Medicină Dentară, UMF "Gr. T. Popa", Iaşi
[2] Disciplina de Biofizică şi Fizică Medicală, Facultatea de Medicină Generală, UMF "Gr. T. Popa", Iaşi
3 Disciplina de Fiziologie, Facultatea de Medicină Generala Dentară, UMF "Gr. T. Popa", Iaşi
4 Disciplina de Fiziopatologie, Facultatea de Medicină Generală, UMF "Gr. T. Popa", Iaşi

Rezumat

Homocisteina este un compus intermediar cu grupare tiol care se afla la intersectia a trei procese metabolice importante care au loc in organism: ciclul metioninic, ciclul folatilor si calea transsulfurarii. Remetilarea homocisteinei este alcatuită din două căi biochimice care se intersectează si rezultă prin transferul unei grupări metil (CH_3) catre homocisteina de la metilcobalamină sau betaina (trimetil glicina). Metilcobalamina primeste gruparea metil de la S-adenozilmetionina (SAM) sau 5-metilentetrahidrofolat (5-metilTHF), forma activă a acidului folic. Dupa remetilare, metionina poate fi "refolosită" pentru a produce SAM (S-adenozil metionina), "donorul universal de grupare metil" al organismului. Transsulfurarea metioninei sau degradarea homocisteinei duce la formarea aminoacizilor cisteina si taurina compuşi importanți la nivel cardiac,detoxifierea hepatică, excreția colesterolului, formarea sărurilor biliare şi producția de glutation. Această cale este dependentă de un aport exogen adecvat precum si de o bună conversie la nivel hepatic a vitaminei B_6 în forma sa activă, fosfat 5 piridoxal (P5P). Un alt metabolit necesar derivat din betaină via homocisteină – calea remetilării este şi serina. Studiile efectuate până acum menționează faptul că 5-metilTHF, metilcobalamina, betaina, P5P, N-acetilcisteina scad semnificativ nivelele crescute de homocisteină. Trei vitamine joaca un rol cheie in metabolismul homocisteinei: vitamina B6 (piridoxina), B12 (cobalamina) si acidul folic (vitamina B9). Deficiente in oricare din aceste vitamine poate determina cresterea nivelului homocisteinei plasmatice si in consecinta cresterea riscului aparitiei bolilor cardiovasculare. Concentrații crescute de homocisteină au fost observate la pacienți cu deficit nutrițional al cofactorului esențial- vitamina B_{12} precum şi al folaților. La subiecți

normali s-au observat corelaţii negative între nivelul seric al vitaminelor B_{12}, B_6 şi al folaţilor şi concentraţia plasmatică a homocisteinei. Selhub şi colab au sugerat faptul că nivelele plasmatice inadecvate ale uneia sau mai multor vitamine din grupul B sunt factori care contribuie la aproximativ 2/3 din totalul cazurilor de hiperhomocisteinemie. Deficitul în vitamina B_{12} (ciancobalamina) este întâlnit frecvent (peste 20%) mai ales la populaţia vârstnică. Deseori acest defect este neobservat datorită manifestărilor clinice subtile el trebuie însă luat în considerare în particular din perspective hematologice şi neuropsihiatrice. Studiile efectuate până acum menţionează faptul că 5-metilTHF, metilcobalamina, betaina, P5P, N-acetilcisteina scad semnificativ nivelele crescute de homocisteină.

DIAGNOSTIC ULTRASONIC ŞI CLINIC ÎN FIBROMUL UTERIN DUPĂ TRATAMENT CU DIPHERELINE - BIOPHISICAL AND CLINICAL EVALUATION OF UTERINE FIBROIDS AFTER DIPHERELINE TREATMENT

Denise Urzică*, Dana Dorohoi**, Cristina Dimitriu***, Alina Aluculesei**, Adina-Maria Necula***

*Spitalul Clinic Obstetrică-Ginecologie „Cuza Vodă“Iaşi,
**Universitatea „Al.I. Cuza“ Iaşi,
***Disciplina Biochimie UMF „Gr.T. Popa“ Iaşi

Abstract.
Seven women, aged 32-48 years, with fibroids diagnosed by bimanual palpation and ultrasonography, were treated for 3 to 12 months with diphereline 3.75 mg. We performed a prospective study of women receiving hormonal treatment with diphereline (n = 7) and hysterectomy (n = 9) for fibroids. In this study, we are using diphereline 3.75 mg administered intramuscularly every 4 weeks for 24 weeks. The patients were interviewed at the onset of treatment and 3, 6 and 12 months later. Uterine volume was measured by ultrasonography before and at the end of treatment. Women with fibroids were eligible when the tumors (assessed by physical examination or ultrasound) were associated with a uterine size equivalent to 8 weeks gestation or greater, and the treatment planned was observation or other non-surgical management. The effect of symptoms in quality of life was measured using the degree of discomfort and limitation in activity. The group of women treated with diphereline had a mean reduction in uterine volume of 40% (350 to 200 cm3). Intraoperative blood loss was less in fibroids treated patients with diphereline (n = 7), compared with controls (n = 9) (150 versus 200 ml). The uterus is less vascular after 2 to 4 months of diphereline treatment. Changes in uterine volume measured by sonography at the time for various groups revealed volume decrease in four, increase or no change in three patients.

Keywords: sonography, biophysical evaluation, uterine fibroid, diphereline.

Introducere

Fibroamele sunt tumorile uterine cele mai frecvente care survin la 20-30% din femei în perioada reproductivă. Diagnosticul se confirmă, de obicei, biofizic prin sonografie.

Terapia cu diphereline poate amâna intervenţia chirurgicală la pacientele selectate şi mai târziu permite tratament chirurgical conservator şi de aici poate să prezerve fertilitatea.

Estrogenii favorizează dezvoltarea şi creşterea fibroamelor uterine. La aceste tumori au fost raportate nivele crescute ale receptorilor estrogenici. Din aceste motive, îndepărtarea estrogenului circulant poate ajuta să prevină creşterea în continuare a tumorii, să reducă dimensiunile fibromului uterin precum şi simptomele.

Obiectiv

Evaluarea biofizică a regresiei fibromului uterin după tratament cu diphereline.

Material şi metodă

Noi am efectuat un experiment clinic care a cuprins 7 paciente cu fibroame uterine care au fost tratate cu diphereline timp de 6 luni. Studiul a cuprins două grupe:

1) paciente care au fost rezolvate prin histerectomie (*n* = 9) pentru alte indicaţii non-maligne;

2) paciente care au primit conduită non-chirurgicală pentru leiomioame, sângerare anormală sau durere pelvină cronică (*n* = 7).

În acest studiu, noi am utilizat diphereline 3,75 mg administrat intramuscular la interval de 4 săptămâni, timp de 24 săptămâni. Pacientele au fost intervievate la debutul tratamentului şi în continuare la 3, 6 şi 12 luni.

Volumul uterin a fost determinat sonografic înainte şi la sfârşitul tratamentului. Două sau mai multe evaluări ultrasonografice au fost efectuate înaintea începerii tratamentului pentru a se obţine media celor trei diametre uterine: anteroposterior, longitudinal şi transvers. Produsul celor trei valori a fost înmulţit cu 0,45 ca să furnizeze volumul uterin estimat. Volumul mediu uterin normal al pacientelor s-a stabilit pe perioada ultimilor doi ani ca variind între 64 şi 82 cm^3.

Concentraţia hemoglobinei, valoarea hematocritului precum şi numărul de eritrocite au fost determinate înainte şi după terminarea tratamentului.

Rezultate

Modificările în volumul uterin determinate biofizic în momentul sistării tratamentului cu diphereline au relevat descreşterea sa la cinci paciente şi creştere sau nicio modificare la două paciente.

Metroragia a sistat în cursul celei de a doua luni de tratament la jumătate din pacientele care au prezentat menometroragie.

S-a folosit diphereline 3,75 mg, forma injectabilă, cu eliberare lentă, de uz parenteral.

Tratamentul s-a început în primele cinci zile ale ciclului menstrual. Schema de administrare a consistat dintr-o injecţie cu diphereline 3,75 mg la fiecare 28 de zile. Durata tratamentului a fost în funcţie de evoluţia manifestărilor clinice (funcţionale şi anatomice) pe perioada terapiei.

Volumul uterin a fost estimat sonografic în toate cazurile. Toate pacientele au completat cel puţin patru luni de tratament. După patru luni de tratament cu diphereline, volumul uterin mediu apreciat biofizic a scăzut de la 300 la 250 cm^3.

O pacientă a rămas gravidă înainte ca reevaluarea volumului uterin să fi fost efectuată.

Clişeele ultrasonografice au relevat retragerea nodulilor miomatoşi şi a ţesutului miometrial normal. În majoritatea cazurilor la care nodulii miomatoşi se dezvoltă din profilul uterin, se poate demonstra regresia tumorii.

Examenul clinic prin palpare manuală a relevat nu numai reducerea volumului uterin, ci şi înmuierea maselor tumorale la majoritatea pacientelor studiate.

Metroragia a sistat în luna a doua de tratament la toate pacientele care acuzau menometroragii.

Sângerarea media intraoperatorie a fost semnificativ mai redusă în grupul tratat decât în cel de control (235 versus 350 ml).

La femeile cu fibroame uterine tratate non-chirurgical, 7% au prezentat anemie (versus 19% în grupul cu histerectomie) şi volumul uterin a fost mai mare de 10 săptămâni de gestaţie la 49% faţă de 54% în grupul cu histerectomii. Grupul de femei tratate cu diphereline a avut o reducere medie în volumul uterin de 40% (350 → 200 cm^3).

Discuţii

Reducerea observată în sângerarea intraoperatorie la femeile pretratate cu diphereline poate să fie un rezultat al scăderii volumului uterin care a permis chirurgului mai mult spaţiu operatoriu pentru a izola şi a divide pediculii vasculari. După 2-4 luni de tratament cu diphereline, uterul este mai puţin vascularizat.

După descoperirea structurii hormonului GnRH şi ca urmare a sintezei unui număr de analogi antagonişti potenţiali, cercetarea a fost direcţionată spre folosirea GnRH în tumorile dependente de hormoni.

În tratamentul leiomiomului uterin, administrarea cronică a analogilor agonişti GnRH suprimă secreţia ovariană de estrogeni şi scade volumul fibromului. Analogii GnRH (diphereline) suprimă secreţia de gonadotrofine şi inhibă activitatea gonadală. Aceste acţiuni sunt reversibile. Aceşti compuşi produc castrarea medicală în unele afecţiuni, cum ar fi pubertatea precoce, endometrioza, boala ovariană polichistică, cancerul de sân.

La unele paciente perimenopauzale, îndepărtarea prematură a estrogenului prin terapie pe termen lung cu diphereline sau cu alt analog GnRH poate preveni necesitatea intervenţiei chirurgicale.

Evaluarea endocrină a fost raportată la femeile premenopauzale menstruate regulat după o singură injecţie subcutanat de 3,75 mg de diphereline.

Iniţial, a existat o creştere serică a LH, FSH şi a nivelelor de estradiol (E_2), cu o revenire a nivelelor bazale în decursul unei săptămâni., urmată de o scădere îm aceste nivele hormonale, care s-a menţinut până în săptămâna a cincea.

Unii autori recomandă injecţii subcutanate de diphereline 3,75 mg lunar în timpul fazei luteale a ciclului menstrual la femeile premenopauzale cu probleme ginecologice benigne. Singurele efecte secundare au fost puseurile de căldură (bufeuri), iar menstrele au revenit după aproximativ 9 săptămâni de la injecţia iniţială.

Secreţiile hormonale de gonadotrofine au fost stimulate tranzitoriu după cum s-a reflectat prin creşterea marcată a concentraţiilor de LH plasmatic şi o creştere mai scăzută în nivelele de FSH în prima zi după injecţie. Aceste valori au revenit rapid la nivelele de bază reflectând reglarea joasă a receptorilor hipofizari. Nivelele de FSH au rămas în limitele de dinainte de tratament. Nivelele de LH plasmatic au relevat o supresie semnificativă şi susţinută pentru durata terapiei (6 luni).

Iniţial, concentraţia plasmatică de E_2 a crescut marcat, scăzând la valoarea din faza foliculară de început în 14 zile şi a rămas în sau sub limitele care se situează pe tot parcursul terapiei.

Determinarea metaboliţilor steroizi ovarieni urinari a demonstrat că ovulaţia a fost inhibată şi activitatea foliculară a fost aproape complet suprimată pe parcursul terapiei.

La femeile cu fibroame simptomatice, folosirea dipherelinului a produs amenoree şi a redus volumele uterine şi ale tumorilor. Totuşi, hipoestrogenismul prelungit cu sistarea funcţiei ovariene este asociat cu bufeuri, secreţii cervico-vaginale diminuate, osteoporoză, o creştere a colesterolului seric total şi o scădere a concentraţiei lipoproteinei de densitate crescută (HDL).

La femeile premenopauzale cu fibrom uterin asimptomatic s-au administrat 3,75 mg de diphereline subcutanat pe o bază lunară timp de 6 luni. După 3 luni, mioamele uterine au atins maximum de regresie (media = 65%). După terminarea tratamentului nu s-a observat o recreştere semnificativă a tumorii. Bufeurile au fost minime şi modelele de sângerare au fost prevăzute.

Datele paraclinice au relevat că HDL şi densiometria fotonului osos dual au rămas în limite normale în cursul tratamentului.

La pacientele premenopauzale selectate cu fibroame uterine simptomatice, administrarea dipherelinului ar putea fi o alternativă la histerectomie.

Reducerea maximă în volumul uterin apreciată sonografic s-a realizat la 12 săptămâni şi nu s-a mai observat vreo modificare la sfârşitul tratamentului.

În doua cazuri din studiul efectuat s-a observat recreşterea rapidă a fibromului uterin după terminarea tratamentului cu diphereline. Aceasta sugerează că analogii GnRH ar putea fi utilizaţi ca un adjuvant preoperatoriu la histerectomie şi miomectomie.

Scăderea fluxului sanguin arterial, aşa cum este demonstrat de studiile Doppler, sugerează că uterul este mai puţin vascularizat după 2-4 luni de tratament cu diphereline.

Diminuarea semnificativă în sângerarea intraoperatorie la femeile pretratate cu diphereline poate să fie un rezultat al scăderii volumului uterin care a permis chirurgului mai mult spaţiu operatoriu ca să izoleze, să asigure şi să dividă pediculii vasculari.

Scăderea volumului uterin şi a fibromului poate converti o histerectomie abdominală într-una executată pe cale vaginală.

Concluzie

Tratamentul preoperator cu diphereline sistează sângerarea şi permite corectarea anemiei. Reducerea fluxului sanguin arterial uterin, după cum a stabilit ultrasonografia Doppler, a fost demonstrată după tratamentul hormonal cu diphereline.

Controlul simptomelor leiomiomului uterin prin terapia cu analogi GnRH permite evitarea tratamentului chirurgical.

Bibliografie

1. Adamson G.D., “Treatment of uterine fibroids”. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166; 746.
2. Bradham D.D., Stovall T.G., “Use of GnRH agonist before hysterectomy”. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85; 401.
3. Carlson K.J., Nichols D.H., “Indication for hysterectomy”. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328; 856.
4. Carr B.R., Marshburn P.B., “An evaluation of the effect of GRH Analogues and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging”. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76; 1217.
5. Coddington C.C., „Short-term treatment with Leuprolide acetate is a successful adjuvant to surgical therapy of leiomyomas of the uterus”. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1992; 175; 57.
6. Colgan T.J., “The histopathology of uterine leiomyomas following treatment with GRH Analogues”. *Hum. Pathol.* 1993; 24; 1073.
7. Friedman A.J., Daly M., “Long-term medical therapy of leiomyomata uteri”. *Hum. Reprod.* 1994; 9; 1618.
8. Kiltz R.J., Rutgers J., “Absence of a dose-response effect of leuprolide acetate on leiomyomata uteri size”. *Fertil. Steril.* 1994; 61; 1021.
9. Mihalache S., Urzica D., *Leiomiomul uterin.* Ed. Junimea, Iasi, 1997.

10. Miller R.M., Frank R.A., "Zoladex in the treatment of benign gynecological disorders". *Br. J. Obstet.gynecol.* 1992; 92; 37.
11. Moghissi K.S., "Gonadotropin releasing hormones". *J. Reprod. Med.* 1990; 35; 1097.
12. Pirhonen J.P., Vuento M.H., "Long-term effects of hormone therapy on the uterus and on uterine circulation". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168; 620.
13. Rein M.S., Friedman A.J., "Fibroid and miometrial steroid receptors in women treated with GnRH agonist leuprolide acetate". *Fertil. Steril.* 1990; 53; 1018.
14. Rutgers J.L., Spong C.Y., "Leuprolide acetate treatment in myoma arterial size". *Obstet. Gynecol.* 1995; 86; 386.
15. Schneider D., Golan A., "GnRH analogue-induced uterine shrinkage enabling a vaginal hysterectomy and repair in large leiomyomatous uteri". *Obstet. Gynecol.* 1991; 78; 540.
16. Scialli A.R. Jestila K.Y., "Leuprolide acetate and bone mineral density". *Fertil. Steril.* 1993; 59; 674.
17. Stovall T.G., Ling F.W., "A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy for leiomyomas". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164; 1420.
18. Stovall T.G., Summitt R.L., "GnRH agonist use before hysterectomy". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170; 174.
19. Upadhyaya N.B., Doody M.C., "Histopathological changes in leiomyomata treated with leuprolide acetate". *Fertil. Steril.* 1990; 54; 811.
20. Young D.C., "GnRH agonist exposure during the first trimester of pregnancy". *Obstet. Gynecol.* 1993; 81; 587.

EVALUAREA BIOFIZICĂ A HIPERSTIMULĂRII UTERINE DUPĂ TRATAMENT CU OXITOCIN

Denise Urzică*, Dana Dorohoi**, Cristina Dimitriu***, Alina Aluculesei**, Adina-Maria Necula**

*Spitalul Clinic Obstetrică-Ginecologie „Cuza Vodă“Iaşi,
**Universitatea „Al.I. Cuza“ Iaşi,
***Disciplina Biochimie UMF „Gr.T. Popa“ Iaşi

Obiectiv. Să se determine dacă o creştere în dozarea intervalului de oxitocin ar diminua incidenţa hiperstimulării uterine.
Material şi metodă. Acest studiu a inclus 11 sarcini consecutive care primeau o doză crescută de oxitocin. Oxitocinul a fost folosit pentru creşterea travaliului în 7 cazuri şi inducerea naşterii în 4 cazuri. Am evaluat metoda de stimulare a travaliului (20 minute intervale de dozare) în timpul celor 3 luni care urmează. Acest regim de dozare a inclus o doză iniţială de debut de 6 mU/ml/minut, cu creşteri în continuare de 6 mU/minut la intervale de 20 minute până la o doză maximă de 40 mU/minut. Perfuzia a consistat din 20 UI de oxitocin sintetic diluat într-un litru de soluţie Ringer. S-a reglat doza de oxitocin pentru realizarea a cel puţin 3 contracţii în 10 minute, evitându-se în acelaşi timp hiperstimularea uterină, definită prin contracţii uterine de 2 minute durată sau mai mare, sau mai multe contracţii în 10 minute. În intervalul stimulării travaliului a fost necesară monitorizarea fetală electronică. Hiperstimularea a fost condusă prin întreruperea perfuziei de oxitocin şi ajustarea dozelor următoare la jumătate din nivelul anterior. În plus, creşterea incrementală a fost redusă de la 6 la 3 mU/minut în prezenţa hiperstimulării uterine. Oxitocinul a fost sistat şi dozajul ajustat pentru anomaliile ratei cordului fetal (FHR) şi în caz de ruptură a membranelor. Hiperstimularea recurentă a fost condusă cu 1 mU/minut oxitocin.
Rezultate. Un total de 11 femei au primit oxitocin în timpul primelor 3 luni de studiu, atunci când s-a folosit intervalul de 20 minute de dozare a oxitocinului. Şapte cazuri au fost caracterizate prin augmentări ale travaliului şi restul de patru, cu inducţii. În timpul celor 3 luni în care intervalul a fost de 40 minute, 7 femei au primit stimularea travaliului; 5 dintre acestea (70%) au fost augmentări şi două au fost inducţii. Indicaţiile pentru inducerea travaliului au inclus sarcina prelungită, hipertensiune, diabetul zaharat, cu diferenţe nesemnificative pentru niciuna din aceste indicaţii între grupele de 20 minute şi 40 minute. Hiperstimularea a fost semnificativ crescută atunci când au fost folosite intervale de 20 minute pentru inducerea travaliului (40% versus 30%; $p = 0.2$). Incidenţa inducerii eşuate nu a fost afectată semnificativ de intervalul de oxitocin dozat (10% versus 12%). Au fost necesare semnificativ mai puţine naşteri cezariene pentru distocie atunci când s-a folosit intervalul de dozare de 20 minute pentru augmentarea travaliului (7 versus 11%; $p = 0.5$). Femeile care primeau oxitocin pentru augmentarea

travaliului cu interval de dozare de 20 minute au fost mai puţin probabil să aibă o cezariană pentru distocie (rata = 0,60, interval de confidenţă = 95%). Gravidele care au utilizat oxitocin pentru inducerea travaliului cu intervalul de doză de 20 minute au fost mult mai probabil să experimenteze hiperstimulare uterină (rata = 1,2; interval de confidenţă = 95%). Nu s-a observat nicio altă diferenţă între 20 şi 40 minute, regimuri de dozare.

Concluzie. Un interval de dozare de 40 minute pentru oxitocin în doză mare nu oferă nici un avantaj clar asupra intervalului de 20 minute. Intervalul de 20 minute a fost asociat cu un indice scăzut de cezariene pentru distocie atunci când este folosit pentru augmentarea travaliului, pe când intervalul de 40 minute a avut ca rezultat o hiperstimulare când a fost utilizat pentru inducerea travaliului. Ambele metode au fost sigure şi eficiente, fără diferenţe în prognosticul perinatal.

INCIDENTA EFECTELOR ADVERSE IN STUDIILE DE BIOECHIVALENTA REALIZATE IN PERIOADA 2003-2005 - THE INCIDENCE OF ADVERSE EFFECTS IN BIOEQUIVALENCE STUDIES REALIZED BETWEEN 2003-2005

Cristina Mihaela Ghiciuc[1], Elena Albu[1], Irina Jaba[1], Magda Pastramagiu[1], B. Tamba[1], Clementina Cojocaru[2], Corina Cozma Dima[2], Lucretia Luca[3], Cristina Vlase[3], G.I. Pandele[2], O.C. Mungiu[1]

[1] Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr. T. Popa" Iasi, Disciplina de Farmacologie – Toxicologie – Algeziologie,
[2] Spitalul de Recuperare, Clinica a VI-a Medicala,
[3] Centrul de Cercetare-Dezvoltare, Antibiotice SA, Iasi

Rezumat

In perioada 2003-2005 au fost efectuate 18 studii de bioechivalenta care au inclus 346 de subiecti (97,1 % dintre acestia au participat la ambele etape de studiu). Studiile au fost de tip incrucisat, uni-doza. In 3 studii de bioechivalenta nu au fost semnalate efecte adverse. In celelalte studii, au fost semnalate 96 de efecte adverse, de intensitate usoara (81,25 %%) sau moderata (18,75 %). 18 persoane au prezentat aceleasi efecte adverse in fiecare din cele doua etape de studiu. Cel mai frecvent efect advers a fost cefaleea frontala (78,1 %), urmat de cresterea transaminazelor serice (7,3 %), scaune moi (5,2 %), varsaturi (3,12 %), pirozis si meteorism abdominal (cu cate 2%), palpitatii.

Aceste date confirma siguranta realizarii studiilor de bioechivalenta, intr-o perioada in care importanta medicamentelor generice a crescut considerabil.

Abstract

Between 2003 and 2005, 18 bioequivalence studies were performed in 346 healthy volunteers (97.1 % of them completely fulfill the studies). The studies were single-dose, two way cross-over design. There were no adverse effects in three bioequivalence studies. There were recorded 96 adverse effects of mild (81.25 %) or moderate intensity (18.75 %). 18 persons presented the same adverse effect in both periods of studies. The most frequent adverse effect was frontal headache (78,1 %), followed by

increase of hepatic transaminases (7,3 %), modified stools (5,2 %), vomiting (3,12 %), pyrozis and abdominal meteorism (2% each), palpitations. These data confirm the safety of bioequivalence studies in time when generic drugs are of increasing importance.

OBSERVATII PRIVIND STUDII DE BIOECHIVALENTA ALE UNOR MEDICAMENTE METABOLIZATE LA NIVELUL IZOENZIMEI CYP2C9 - COMMENTS ON BIOEQUIVALENCE STUDIES OF SOME DRUGS METABOLIZED BY CYP2C9 ISOENZYME

Cristina Mihaela Ghiciuc, O.C. Mungiu

Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr. T. Popa" Iasi,
Disciplina de Farmacologie – Toxicologie – Algeziologie

Rezumat

Izoenzima CYP2C9 catalizeaza hidroxilarea unor antiinflamatoare nesteroidiene, cum ar fi Diclofenac sau Ibuprofen. Polimorfismul genelor CYP2C9 poate explica variabilitatea parametrilor farmacocinetici in cazul a doua studii de bioechivalenta de tip randomizat, incrucisat, unidoza, cu aceste substraturi pentru CYP2C9. De exemplu, in cazul ariei de sub curba AUCextrapolata, coeficientul de variatie pentru Diclofenac este de 118,65 ng h/ml in cazul preparatului test si de 137,17 ng h/ml in cazul preparatului de referinta, iar pentru Ibuprofen de 87,37 ng h/ml in cazul preparatului test, respectiv 94,10 ng h/ml in cazul preparatului de referinta. Studii din literatura bazate pe stabilirea unor corelatii intre genotip si concentratiile plasmatice au demonstrat ca polimorfismul acestei izoenzime nu determina diferente semnificative cu implicatii in aprecierea bioechivalentei acestor medicamente.

Abstract

Isoenzyme CYP2C9 catalyzes the hydroxylation of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as Diclofenac or Ibuprofen. The genetic polymorphism of CYP2C9 may explain the variability of pharmacokinetic parameters in the case of two randomized, cross-over, uni-dose bioequivalence studies with these substrates for CYP2C9. For instance, the variation coefficient for the extrapolated area under curve is 118.65 ng hr/mL for Diclofenac test and 137.17 ng hr/mL for Diclofenac reference, respective 87.37 ng hr/mL for Ibuprofen test and 94.10 ng hr/mL for Ibuprofen reference. Studies from literature based on finding correlations between genotype and plasma concentrations demonstrated that the polymorphism of this isoenzyme does not determine significant differences with consequences in the bioequivalence of these drugs.

DETERMINATION OF KETOPROFEN IN HUMAN PLASMA SAMPLES USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH DIODE ARRAY DETECTION

Iacob D., Potorac L., Vlase A., Peste G. G.

Center for Drug Evaluation, Antibiotice S. A.

Abstract

A high performance liquid chromatographic method has been developed for determination of ketoprofen in plasma. The plasma preparation procedure involves precipitation with 12% perchloric acid, followed by agitation and centrifugation. The analytical method was established in order to permit the identification and quantification of both ketoprofen and ibuprofen, as internal standard. The chromatographic column was a 5microns ODS Zorbax SB-C18 (250 x 4 mm) column, using as mobile phase acetic acid 0.1%: methanol: acetonitrile = 35 : 25 :40. The flow rate was set to 1.2 ml/min. The analyte and the internal standard were monitored at 265 nm. A lower limit of quantification of 0.25 µg/ml was obtained for 50µl injection volume. The method was validated regarding the selectivity, linearity, stability, precision and recovery of the analyte from the biological matrix. The linearity was assessed in the range from 0,25 to 20µg/ml and had a correlation coefficient of 0.997. The inter and intra-day precision was less than 9% and 4%, respectively. The method was used to determine the ketoprofen concentration for 28 different plasma volunteers, in the frame of the bioequivalence study of Rubifen ®100 mg produced by Antibiotice S. A. versus Profenid® 100 mg produced by Rhône-Poulenc.

HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR DETERMINATION OF FLUCONAZOLE IN PLASMA SAMPLES

Iacob D., Potorac L., Vlase A., Peste G. G.

Center for Drug Evaluation, Antibiotice S. A.

Abstract

An HPLC using liquid-phase extraction and UV detection has been validated in order to determine fluconazole concentration in human plasma. The assay involves a single liquid- liquid extraction with ethyl acetate and liquid chromatography analysis with UV detection at 210 nm. Chromatography was performed at on an octadecyl chemically modified silicagel column Lichrosorb RP-18 (250 x 4 mm, 10 µm particle size) with a LiChrospher ®100 RP-18 (5µm) guard column. The mobile phase used was a mixture of phosphate buffer (pH 2.5): acetonitrile = 77.5: 22.5 (v/v), at a flow rate of 1.1 ml/min. The limit of quantification was 50 ng/ml, using an injection volume of 50 µl. The calibration curve was linear from 50 to 1500 ng/ml, having a correlation coefficient of 0.9998. The method validation also involves the evaluation of precision and accuracy, which were found not to exceed 8%. The mean recovery lays around 67% for both the analyte and the internal standard. The assay has proven to be sensitive, specific and reproducible, suitable to determine the fluconazole concentration in the bioequivalence study of Fluconazol 50 mg capsules produced by Antibiotice S.A. versus Diflucan® 50 mg produced by Pheizer.

SCREENING FOR A RAPID AND SENSITIVE HPLC METHOD TO DETERMINE AND QUANTIFY THE AMPICILIN CONCENTRATION IN HUMAN PLASMA

Peste G. G., Potorac L., Iacob D., Vlase A., Vlase C. V.

Center for Drug Evaluation, Antibiotice S. A.

Abstract

A sensitive and selective method was screen for in order to determine the ampicilin concentration in human plasma samples in the frame of the bioequivalence study of Ampicilina produced by Antibiotice S. A. vesus Pentrexyl produced by Bristol –Myers Squibb. The chromatographic system involves a ODS column (LiChrospher® 100 RP-18, 5µl particle size) and a LiChrospher® 100 RP-18 guard column. The ampicilin concentration was monitored at 220nm.The mobile phases tested contained phosphate salts with different ionic strengths and acetonitrile in different ratios, at 1.5 ml/min flow rate and an injection volume of 50 µl. The protein precipitation was optimized using various volumes of methanol and perchloric acid.

The method was validated regarding the selectivity, linearity, stability, accuracy and precision. The lower limit of quantification was 300 ng/ml and a linear dependency between the analyte concentration and the equipment response was obtained in the concentration range of 300 – 6000 ng/ml, having a regression coefficient of 0.9993.

FARMACOVIGILENŢA: DE LA CLINICĂ LA INDUSTRIA DE MEDICAMENTE

[1] Mihaela Moşneguţu, [2] Ostin C. Mungiu

[1] Antibiotice SA
[2] Disciplina de Farmacologie – Toxicologie – Algeziologie , U.M.F. Universitatea de Medicina si Farmacie “Gr. T. Popa” Iasi,

Sănătatea pacientului şi starea de bine a acestuia constituie principalele obiective ale medicului. În acest context, farmacovigilenţa sau monitorizarea siguranţei medicamentului trebuie să ocupe acelaşi nivel de importanţă cu alte servicii considerate indispensabile îngrijirii pacientului.

Cînd un medicament nou este comercializat pentru prima oară, datele referitoare la siguranţă şi eficacitate se bazează pe experienţa acumulată la cîteva mii de pacienţi care au fost incluşi în studii clinice controlate. Urmărirea siguranţei medicamentului post-autorizare este justificată de faptul că evenimente adverse rare sau interacţiuni cu alte medicamente sau factori de risc determinaţi de comorbidităţi nu pot fi pe deplin cunoscute decît după administrarea medicamentului la grupe populaţionale largi, în practica clinică curentă.

In procesul de farmacovigilenţă, sistemul de raportare spontană a reacţiilor adverse joacă un rol determinant, dar nu unic. Alte metode, cum ar fi cele farmacoepidemiologice, sau datele de toxicologie sunt necesare pentru a determina natura şi cauzalitatea reacţiilor adverse.

Pentru toate medicamentele există o balanţă între beneficii şi riscuri, reprezentate de reacţiile adverse potenţiale. Farmacovigilenţa oferă metodele de recunoaştere şi analiză a reacţiilor adverse şi de minimizare a riscurilor legate de tratament, rolul său fiind determinant în asigurarea sănătăţii publice.

Cei trei parametri definitorii ai oricărui medicament sunt calitatea, eficacitatea şi siguranţa. În cadrul companiei Antibiotice, este asigurată atingerea acestor parametri prin linii de fabricaţie autorizate GMP (Good Manufacturing Practice) care certifică calitatea şi prin studii clinice (inclusiv studii de bioechivalenţă) care certifică eficacitatea. Pentru monitorizarea continuă a siguranţei medicamentelor pe care le comercializează, compania Antibiotice şi-a creat sistemul propriu de farmacovigilenţă, din iunie 2003.

Sistemul iniţiat garantează faptul că toate reacţiile adverse suspectate care sunt raportate personalului companiei şi reprezentanţilor medicali sunt colectate într-o bază de date unică. Sistemul de farmacovigilenţă implementat la compania Antibiotice asigură pe lîngă detectarea, colectarea şi evaluarea reacţiilor adverse suspectate la produsele companiei şi implicarea în eventuala acţiune de retragere sau blocare a unui

inv. 140808

produs în cazul unei probleme de siguranță sau de raport beneficiu/risc insuficient dovedite.

INDEX ALFABETIC AL AUTORILOR

Index

A.
Albu, Elena 222, 295
Aluculesei, Alina 288, 293
Ana, Dorin 225, 227
Ana, Ioana 225, 227
Ancuceanu, Robert 34
Andrioaie, N. 128
Angelescu, Mircea 29, 219
Aprodu, G.S. 128

B.
Banias-Palaghiţă, Letiţia 39
Baran, Dana 273
Barbacariu, Liliana 120, 284
Bădărău, Dina 17
Bădescu, Magda 156, 275, 280
Bejan, E. 95
Bild Năstasă, Veronica 36, 196, 197
Birţ, Mircea A. 39
Bitere, Eugen 156
Bocşan, Corina I. 228
Bohotin, Cătălina 171
Bohotin, V. 171
Bredeţean, Ovidiu 237, 264
Brill, Silviu 38

C.
Calman, Malin 38
Caşcaval, Alexandru 251, 255
Chevereşan, Adelina 225, 227,
Chicu, Mihaela 156, 275
Chiriac, Rodica 17,
Cinca, Rodica 225, 227,
Ciobanu, Antonela 106, 108, 112, 114
Ciocan Pendefunda, Arina 234
Ciocan Pendefunda, Cătălin 234
Ciochină, Al.D. 237, 264
Ciocoiu, Manuela 156, 275
Ciofea, Flavia Roxana 273
Ciupilan, Corina 137, 141,
Cîrlan, M. 60
Clement, Dana 17
Cojocaru, Clementina 239, 295
Cojocaru, Elena Luiza 191
Cojocaru, Victor 67, 180, 191, 239
Colceag, Dana 116
Colev-Luca, V. 286
Colta, M. 95,
Coman, Andreea Oana 155
Corciova, Andreia 251, 255, 259
Cosmescu, Adriana 120, 284
Cotoman, Alina 249
Cotrutz, C. 269
Cotrutz, Carmen 269
Cozma-Dima, Corina 159, 269, 273, 295
Cristea, Victor 228
Croci, Natanela Anda 259
Cucuiet, Sorina 135
Cuvinciuc Oana 87

D.
Damean, Gabriela 53
Dimitriu, Cristina 288, 293
Dobrescu, Gioconda 269
Dorohoi, Dana 288, 293
Dumitraşcu, Dan L. 39, 44
Dumitraş, Silvia 106, 108, 112, 114

E.
Eldar, Ilan 38

F.
Felea, Dana 120, 284
Feszt, Gh. 135
Filip, Cristiana 222
Fiterman, Patricia 259
Frunză, F.G. 286
Fulga, Ion 31, 155

G.
Gafiţanu, Carmen 186
Gafiţanu, Eliza 145
Gavriluţ, Maria 249
Ghiciuc, Cristina M. 269, 295, 297
Ghiţă, Isabel 155

Goţia, Stela 87, 95,
Grigore, Bogdan 34
Grigoriu, R.G. 150
Grinfeld, Adrian 38

H.

Hăulică, Ion 5, 67, 198
Hopulele, Dorina 17
Hurjui, I. 286
Hurjui, L. 286

I.

Iacob, D. 298, 299, 300
Iliescu, Roxana 122
Ionescu, A. 244
Ionescu, C. 269
Ionescu, Dunărea G. 9, 145, 186, 203
Ionuc, I. 95
Iordache, C. 116
Ivanov, Anca 106, 108, 112, 114,

J.

Jaba, Irina M. 67, 165, 180, 198, 203, 295

L.

Lazăr, Doina 251, 255, 259
Lazăr, Mihai I. 244, 251, 255, 259
Lazăr, Tudor 173
Leon, Maria-Magdalena 57
Luca, Ciprian C. 228
Luca, Lina-Costina 116
Luca, Lucreţia 295
Lupuşoru, Cătălina E. 269,

M.

Mancaş, Irina 249
Manole, Mihaela 120, 284
Manolidis, Georgios 165
Marinca M. 17,
Mătăsaru, Silvia 120, 284
Mihălceanu, Elena 173
Mihoci, Liliana 112, 114
Miron, Cristian 249
Miron, Ingrid 99, 106, 108, 114,
Miron, Lucian 17, 99, 108, 114
Momanu, Otilia 120
Monea, Mărioara 33, 135
Moşneguţu, Mihaela 301
Mungiu, Ostin C. 7, 17, 53, 57, 67, 145, 165, 171, 175, 180, 186, 191, 198, 203, 237, 239, 264, 295, 301
Munteanu, V. 128
Murgu, Alina 87, 95,

N.

Neamţu, Corneliu 48
Necula, Adina-Maria 288, 293
Negru, Adriana 165
Novac, Otilia 284

O.

Olaru, V. 150
Opriţa, Cristina 220

P.

Paiu, C. 150
Pandele, George I. 159, 269, 273, 295, 297
Pastramagiu, Maria M. 239, 295
Patraş, Xenia 60,
Pavel, Liliana 175
Pavelescu, Mircea D.G. 36, 196, 197
Păunescu, Horia 155
Peşte, G.G. 298, 299, 300
Petrescu, Gheorghe 220
Petroaie, Antoneta 120, 284
Petroiu, Diana 17
Poiată, Antonia 255
Popa, Graţiela 145
Popescu C.D. 171
Potorac, L. 298, 299, 300

R.

Radu, Nicoleta 155
Raveica, Gabriela 209, 213

Rădulescu, Doinița 269
Rugina, A. 95
Russu, Georgiana 79, 83, 91
Russu, Radu 79, 83, 91

S.

Savu, Anca 150
Săhleanu, Carmen 249
Scutariu, M.D. 137, 141
Scutariu, Monica M. 137
Segărceanu, Ana 155
Slănină, Ana-Maria 120, 284,
Slătineanu, Mihaela Simona 220
Stamatin, Maria 122
Stamatin, Ovidiu 234
Stănescu, Ursula 186
Stănilă, Luciana 163
Streinu-Cercel, Adrian 219
Suciu, Radu 33,

Ş.

Şandor, Cosmina T. 228
Şandor, Vlaicu 39, 44, 228
Şerban, Dragomir N. 220
Şerban, Lăcrămioara Ionela 220
Şerban, Mihaela 106

T.

Tache, Simona 163
Tacu, Cristina 17
Tamba, Bogdan Ionel 165, 180, 198, 203, 295
Tamba, Adriana 259
Tansanu, Ioan. 106, 108, 112, 114
Tarțău, Liliana 23, 67, 165, 175, 180, 191, 198, 203, 239
Titu, G. 286
Trifan; Anca 112, 114
Tudose, C. 60
Turnea, M. 273
Tutunaru, Dana 275, 280

Ț.

Țurcanu, D. 273

V.

Vasincu, Decebal 165
Vătui, Mădălina 244
Vlase, A. 300
Vlase, Cristina 295, 298, 299, 300

U.

Ungureanu, Gabriel 7,
Urzică, Denise 288, 293

V

Vicol, Mihaela 116
Volovăț, C 17,

W.

Weiselberg, Marian 38

Z.

Zlatea, Cristina 135

ISBN (10) 973-7906-90-X
ISBN (13) 978-973-7906-90-8